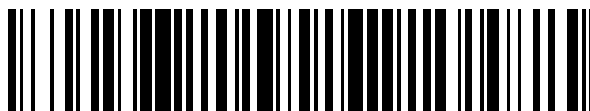


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 248**

51 Int. Cl.:

C07C 209/10 (2006.01)

C07C 209/22 (2006.01)

C07C 211/46 (2006.01)

C07C 211/58 (2006.01)

C07D 213/73 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2008** **E 08840252 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2197829**

54 Título: **Proceso de síntesis de arilaminas**

30 Prioridad:

28.09.2007 FR 0706827

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

13.10.2016

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (100.0%)**

3, RUE MICHEL-ANGE

75016 PARIS, FR

72 Inventor/es:

TAILLEFER, MARC y

XIA, NING

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el
folleto original publicado por la Oficina
Europea de Patentes**

ES 2 586 248 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

Proceso de síntesis de arilaminas

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de arilaminas y en particular a un procedimiento de preparación de anilina y de anilinas sustituidas en el anillo aromático, a partir de amoníaco, bajo condiciones suaves, fácilmente industrializables, con buenas selectividades y buenos rendimientos.
- [0002]** La anilina (o fenilamina) y sus derivados, denominados en este documento con el término genérico de
10 arilaminas, son compuestos de suma importancia en la síntesis orgánica, particularmente como intermediarios de síntesis en muchas áreas, incluyendo los colorantes, el sector farmacéutico, el sector fitosanitario y la preparación de isocianatos aromáticos.
- [0003]** Hoy en día, la anilina se sintetiza principalmente por nitración de benceno e hidrogenación catalítica
15 del nitrobenzono resultante. Se trata, por lo tanto, de una síntesis en dos etapas que se podría simplificar con el fin de reducir los costos de producción, evitando al mismo tiempo determinados productos tóxicos, como los catalizadores metálicos usados en la etapa de hidrogenación.
- [0004]** Además, el amoníaco es uno de los compuestos químicos inorgánicos más producido del mundo. Se
20 utiliza principalmente en la producción de fertilizantes, explosivos y compuestos orgánicos de nitrógeno.
- [0005]** El amoníaco podría utilizarse, pues, en la preparación de anilina y sus derivados. Sin embargo, en la actualidad sólo unos cuantos ejemplos de reacciones de acoplamiento catalítico utilizan amoníaco como reactivo.
- 25 **[0006]** La reacción Ullmann catalizada con cobre es una de las más utilizadas en el sector dado el atractivo coste del cobre, en comparación con el coste de los otros metales nobles tales como paladio o el rutenio entre otros. Esta reacción implica un compuesto aromático que lleva un grupo saliente y un compuesto nucleófilo que lleva un heteroátomo (como un átomo de nitrógeno) capaz de reemplazar al grupo saliente, creando así una unión átomo de carbono-heteroátomo (por ejemplo, carbono-nitrógeno).
30
- [0007]** Ciertos estudios recientes ilustran las dificultades del uso de amoníaco (gaseoso o líquido, es decir amoníaco) como un nucleófilo de nitrógeno en presencia de un derivado aromático y un catalizador para la preparación de anilina y derivados de la anilina de acuerdo con el esquema de reacción de Ullmann.
- 35 **[0008]** Así, por ejemplo, el documento WO 2003/006420, y la publicación de Hartwig et coll. (J. A. C. S., 128, (2006), 10028-9) proponen reacciones de aminación de compuestos aromáticos con amoníaco en presencia de complejos de paladio como catalizadores. Estas reacciones son complejas, poco rentables (uso de paladio, ligandos caros) y se realizan bajo presiones elevadas. La extrapolación industrial parece por lo tanto difícil.
- 40 **[0009]** Del mismo modo, las condiciones de funcionamiento descritas en el documento WO 2004/052833 de solicitud de patente (temperatura: 200 °C; presión: 69-90 bares) hacen que el procedimiento sea poco rentable a nivel industrial. Además, el catalizador utilizado es un par dióxido de cobre/ óxido de titanio, que resulta caro, y el medio de reacción comprende opcionalmente benceno, que es un disolvente tóxico.
- 45 **[0010]** La patente EP-B-1511726 propone la aminación de triclorobenceno en presencia de yoduro de cobre y amoníaco en un medio acuoso. Esta reacción se limita a un derivado aromático hiperactivado y se lleva a cabo a altas temperaturas (180 °C) bajo altas presiones (40 bar). Se conoce el uso de sulfato de cobre para la síntesis de compuestos del tipo N-alkyl-3,4-dialkyloxylaniline (EP 0 549 263) para la síntesis de aminopiridina (DE 586879) y para la síntesis de anilina (US 1 840 760). También se conoce un proceso para la preparación de aminas primarias
50 aromáticas que comprende la reacción entre un agente de arilación que comprende un grupo saliente unido a un núcleo aromático, de amoníaco y un complejo que comprende un ión metálico o un grupo VIII y un ligando derivado del ferroceno (WO 2007/109365).
- [0011]** Lang et coll. (Tetrahedron Letters, 42, (2001), 3251-3254 & US 2001/0047013) describen un
55 procedimiento de aminación de haluros aromáticos por catálisis de cobre. Sin embargo, los precursores aromáticos bromados se activan necesariamente y las selectividades observadas son bajas.
- [0012]** Por lo tanto, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar arilaminas libre de las desventajas conocidas de la técnica anterior.

[0013] Otro objetivo de esta invención es proporcionar un procedimiento económico, fácil de industrializar y de baja toxicidad para la preparación de arilaminas bajo condiciones suaves, es decir, a temperaturas y presiones próximas o relativamente próximas a las condiciones normales de temperatura y presión.

[0014] Otro objetivo es proporcionar un procedimiento de preparación de arilaminas con altos rendimientos y selectividades.

[0015] Además, la presente invención tiene también por objetivo proporcionar un proceso de preparación de arilaminas utilizando un catalizador no tóxico o de baja toxicidad, fácil de preparar y de coste relativamente bajo, lo suficientemente pequeño como para ser rentable a escala industrial.

[0016] Otro de los objetivos de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de arilaminas fácil de implementar, fácil de industrializar y adaptable a una amplia variedad de sustratos aromáticos sin cambio significativo en las condiciones de operación, que permita la síntesis de arilaminas de todo tipo, como, por ejemplo, no sustituidas (anilina) o sustituidas, o que tengan uno o más anillos aromáticos no sustituidos (por ejemplos, aminonaftaleno) o sustituidos.

[0017] Los demás objetivos se harán evidentes a partir de la descripción y los ejemplos que siguen.

[0018] Se ha descubierto que los objetivos definidos anteriormente pueden alcanzarse en su totalidad o en parte mediante la presente invención, cuyo procedimiento se describe a continuación.

[0019] Así, la presente invención se refiere en primer lugar a un procedimiento para la preparación de arilaminas de fórmula $R^0-(NH_2)_m$, en el que R^0 representa un radical aromático y m está entre 1 y 3. Dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

a) preparación de un medio de reacción que comprenda:

- 1) un compuesto aromático que lleve al menos un grupo saliente de la fórmula R^0-Y_m en la que R^0 es un radical aromático e Y representa un átomo de halógeno, encontrándose m entre 1 y 3;
- 2) una solución acuosa de amoníaco;
- 3) un sistema catalizador que comprenda un complejo de metal/ligando seleccionado de los complejos $Fe/?-dicetona$ y/o $Cu/?-dicetona$;
- 4) una base; y
- 5) un disolvente orgánico polar aprótico;

b) calentamiento de dicha mezcla de reacción a una temperatura de entre 20 °C y 200 °C;

c) la implementación de la reacción; y

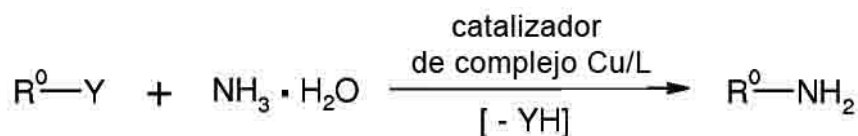
d) la extracción y el aislamiento de la arilamina $R^0-(NH_2)_m$ formada.

[0020] En una forma de realización preferida, el metal es el cobre.

[0021] En otra forma de realización, el metal es el hierro.

[0022] En una forma de realización, la presente invención tiene por objetivo un procedimiento como el definido anteriormente, en el que el compuesto aromático que lleva un grupo saliente es un compuesto de fórmula R^0-Y , donde R^0 es un radical aromático e Y representa un átomo de halógeno.

[0023] El esquema general del procedimiento de acuerdo con la presente invención se puede ilustrar de la siguiente manera cuando n es igual a 1:



esquema en el que R^0-Y es un compuesto aromático que lleva un grupo saliente Y .

[0024] De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se lleva a cabo una reacción de arilación haciendo reaccionar un compuesto aromático que lleva al menos un grupo saliente con una solución acuosa de amoníaco, es decir, gas de amoníaco disuelto en agua.

5

[0025] En el siguiente informe sobre la presente invención, el término "arilación" se utiliza en su sentido más amplio, ya que se tiene en cuenta la aplicación de un compuesto aromático que lleva un grupo saliente que puede ser de tipo aromático carbocíclico o heterocíclico.

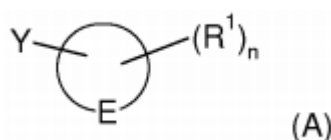
10 **[0026]** Más específicamente, en el compuesto aromático que tiene un grupo saliente R^0-Y , R^0 representa un radical aromático o heteroaromático que contiene de 2 a 20 átomos, monocíclico o policíclico.

[0027] Y representa un átomo de halógeno.

15 **[0028]** De acuerdo con otro aspecto, como grupos salientes preferidos, se ha elegido preferentemente un átomo de halógeno, preferentemente bromo, cloro o yodo.

[0029] De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, el compuesto aromático que lleva un grupo saliente R^0-Y está representado por la fórmula (A):

20



donde:

- 25 - E representa el resto de un ciclo de formación de la totalidad o de parte de un sistema de anillo carbocíclico y/o heterocíclico, aromático, monocíclico o policíclico;
 - R^1 , idénticos o diferentes, representan sustituyentes en el ciclo;
 - Y representa un átomo de halógeno como se define anteriormente; y
 - n representa el número de sustituyentes en el ciclo.

30

[0030] La invención se aplica en particular a los compuestos haloaromáticos de fórmula (A), donde E es el residuo de un compuesto cíclico, preferentemente con al menos 5 átomos en el ciclo, preferentemente 5 o 6, opcionalmente sustituido, y representa al menos uno de los siguientes ciclos:

- 35 • un carbociclo aromático, monocíclico o policíclico, es decir, un compuesto que comprenda al menos 2 carbociclos aromáticos que formen entre ellos sistemas orto- u orto- y pericondensados o un compuesto constituido por al menos 2 carbociclos, donde uno de ellos sea aromático y donde ambos formen entre sí sistemas orto- u orto- y pericondensados;
 • un heterociclo aromático monocíclico que tenga al menos uno de los heteroátomos P, O, N y/o S, o un heterociclo
 40 aromático policíclico, es decir, un compuesto formado al menos por dos heterociclos que contengan al menos un heteroátomo en cada ciclo, siendo al menos uno de ellos un ciclo aromático y formando entre sí sistemas orto- u orto- y pericondensados; o un compuesto formado por al menos un carbociclo y por al menos un heterociclo, siendo al menos uno de los ciclos un ciclo aromático y formando ambos entre sí sistemas orto- u orto- y pericondensados;

45 **[0031]** Más concretamente, el radical E opcionalmente sustituido representa preferentemente el radical de un carbociclo aromático, como el benceno, de un biciclo aromático que comprende dos carbociclos aromáticos, como el naftaleno, o un biciclo parcialmente aromático que comprende dos carbociclos, uno de ellos aromático, como el 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

50 **[0032]** La invención también contempla el hecho de que E puede representar el radical de un heterociclo. Los ejemplos específicos incluyen un heterociclo aromático como el furano, la piridina; un biciclo aromático que comprende un carbociclo aromático y un heterociclo aromático como el benzofurano, la benzopiridina; un biciclo parcialmente aromático que comprende un carbociclo aromático y un heterociclo, como el metilenedioxibenceno; un

biciclo aromático que comprende dos heterociclos aromáticos, como la 1,8-naftilpiridina; un biciclo parcialmente aromático que comprende un carbociclo y un heterociclo aromático, como la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

[0033] En el procedimiento de la invención, se implementa preferentemente un compuesto halógeno-aromático de fórmula (A) donde E representa un anillo aromático, preferentemente un anillo de benceno o naftaleno.

[0034] El compuesto aromático de fórmula (A) puede llevar uno o más sustituyentes. En el presente texto, el término "varios" significa generalmente menos de 4 sustituyentes, es decir, en la fórmula (A), n representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en general n representa 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente n representa 0 o 1 o 2.

10

[0035] El sustituyente o los sustituyentes potenciales R^1 del radical E son de cualquier tipo conocido y en particular se seleccionan a partir de la siguiente lista de sustituyentes, que no es una lista de carácter limitativo

- Un grupo alquilo, lineal o ramificado de C_1 a C_6 , preferentemente de C_1 a C_4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo;
- Un grupo alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado C_2 a C_6 , preferentemente de C_2 a C_4 , como vinilo, alilo;
- Un grupo alcoxi o tioéter lineal o ramificado de C_1 a C_6 , preferentemente alquilo de C_1 a C_4 , como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, un grupo alquenilo, preferentemente un grupo alilo o un grupo fenoxi;
- Un grupo ciclohexilo, fenilo o bencilo;
- Un grupo o una función como hidroxilo, tiol, carboxilo, éster, amida, formilo, acilo, aroilo, amida, urea, isocianato, tioisocianato, nitrilo, azida, nitro, sulfona, ácido sulfónico, halógeno, pseudohalógeno o trifluorometilo.

15

20

[0036] R^1 puede representar también un radical heterociclilo saturado, insaturado o aromático, que comprenda 5 o 6 átomos y que comprenda azufre, oxígeno y/o nitrógeno como heteroátomo(s). En este sentido, se puede hacer mención especial de los grupos piridilo, pirazolilo o imidazolilo.

25

[0037] Como ejemplo de compuestos de fórmula (A), y más generalmente de fórmula R^0-Y , se pueden citar el fluorobenceno, el clorobenceno, el yodobenceno, el bromobenceno, el para-clorotolueno, para-bromotolueno, el para-bromoanisol, el meta-bromoanisol, el para-yodo-anisol, el para-ciano-bromobenceno, el para-ciano-yodobenceno, el para-bromotrifluorobenceno, el para-bromofenil-benceno, el 1-yodonaftaleno, el para-bromo(metilcarbonilo)benceno, la 3-bromopiridina, el para-yodo-nitrobenceno, el metilo orto-yodobenzoato, el 1-bromo-naftaleno, el para-bromometil-benceno y la 2-bromopiridina.

30

[0038] Como ejemplos de compuestos de fórmula A y más generalmente de la fórmula $R^0-(Y)_2$ que comprende dos grupos salientes, se pueden citar el orto-difluorobenceno, el meta-difluorobenceno, el para-difluorobenceno, el orto-diclorobenceno, el meta-diclorobenceno, el para-diclorobenceno, el orto-diyodobenceno, el meta-diyodobenceno, el para-diyodobenceno, el orto-dibromobenceno, el meta-dibromobenceno, el para-dibromobenceno, el orto-clorofluorobenceno, el orto-yodofluorobenceno, el orto-bromofluorobenceno, el meta-clorofluorobenceno, el meta-yodofluorobenceno, el meta-bromofluorobenceno, el meta-clorofluorobenceno, el meta-yodofluorobenceno, el meta-bromobenceno, el para-clorofluorobenceno, el para-yodofluorobenceno, el para-bromofluorobenceno, el orto-yodoclorobenceno, el orto-bromoclorobenceno, el meta-yodoclorobenceno, el meta-bromoclorobenceno, para-yodoclorobenceno, el para-yodoclorobenceno, el orto-bromoyodobenceno, el meta-bromoyodobenceno y el para-bromoyodobenceno.

40

[0039] Los compuestos aromáticos que llevan un grupo saliente de fórmula R^0-Y_m definidos anteriormente están disponibles en el mercado o son fácilmente accesibles a partir de productos y procedimientos conocidos o descritos en la bibliografía científica, la bibliografía de patentes, Chemical Abstracts o en internet.

45

[0040] De acuerdo con el procedimiento de la invención, el compuesto aromático que tiene un grupo saliente se pone en contacto con el amoníaco, es decir, con una solución de amoníaco en agua preparada de acuerdo con técnicas conocidas por un experto en la materia o disponibles directamente en almacén. Las soluciones acuosas amoniacaes utilizadas en el contexto de la invención son soluciones de concentraciones variables, y generalmente su peso se encuentra entre un 1% y un 30%, preferentemente por encima del 25%, preferentemente una solución de amoníaco tiene alrededor del 28%.

50

55

[0041] Según el procedimiento de la invención, se hace reaccionar el amoníaco con un compuesto aromático que lleve un grupo saliente en presencia de un sistema catalizador que comprenda un complejo de cobre/ligando.

[0042] De hecho, se ha descubierto que es posible llevar a cabo reacciones de aminación de compuestos

aromáticos, como las definidas anteriormente, entre el amoniaco y los compuestos aromáticos que llevan un grupo saliente, utilizando un sistema catalizador que comprenda un complejo de metal/ligando.

[0043] Se entiende por complejo de cobre/ligando un complejo constituido por cobre 0, I, II o III y un ligando orgánico, a excepción de las sales de cobre.

[0044] En una forma de realización, el complejo de cobre/ligando consta de cobre I o II y de un ligando orgánico, a excepción de las sales de cobre.

[0045] Se entiende por complejo de hierro/ligando un complejo constituido por hierro 0, I, II o III y un ligando orgánico, a excepción de las sales de hierro.

[0046] En una forma de realización, el complejo de hierro/ligando está constituido por hierro II o III y por un ligando orgánico, a excepción de las sales de hierro

[0047] Como ejemplo de sistemas de catalizadores que pueden utilizarse se incluyen los que comprenden al menos un complejo de cobre/ligando o de hierro/ligando, es decir, los complejos de cobre con al menos un ligando o de hierro con al menos un ligando.

[0048] Los complejos de cobre/ligando o de hierro/ligando utilizados en la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente a partir de compuestos conocidos y están disponibles por procedimientos conocidos que figuran en la bibliografía científica, la bibliografía de patentes, Chemical Abstracts o en internet.

[0049] Por ejemplo, los complejos de cobre se definidos anteriormente se pueden preparar poniendo en contacto al menos un ligando con cobre metálico o un compuesto de cobre (cobre (0), de cobre (1), cobre (II) o cobre (III)), por ejemplo, un haluro de cobre como el yoduro, el bromuro o el cloruro cúprico o cuproso, u otros derivados.

[0050] Por ejemplo, los complejos a base de hierro definidos anteriormente pueden prepararse poniendo en contacto al menos un ligando con hierro metálico o un compuesto de hierro (hierro (0), hierro (1), hierro (II) o hierro (III)), por ejemplo, un haluro de hierro, como el yoduro, el bromuro o el cloruro férrico o ferroso, u otros derivados.

[0051] La formación del complejo se lleva a cabo generalmente en una atmósfera inerte, por ejemplo, de nitrógeno o argón, en un medio disolvente orgánico, preferentemente un disolvente aprótico polar, como por ejemplo el acetonitrilo o el DMF. Esta reacción de complejación se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 0 °C y 80 °C, dependiendo de la naturaleza de los compuestos presentes, y en general la temperatura de reacción es la temperatura ambiente.

[0052] El complejo se obtiene generalmente en forma de un precipitado que se aísla del medio de reacción de acuerdo con técnicas conocidas per se, por ejemplo por filtración y recristalización opcional en un disolvente, preferentemente idéntico al utilizado para la reacción de complejación.

[0053] Alternativamente, el complejo/ligando de metal, cobre/ligando o hierro/ligando se puede preparar in situ en el medio de reacción de la reacción para la preparación de arlaminas de acuerdo con la invención.

[0054] Los complejos de metal/ligando son complejos de cobre (0), cobre (I), cobre (II), cobre (III), hierro (0), hierro (I), hierro (II) o de hierro (III). El ligando se selecciona del grupo formado por las β -dicetonas. Entre los ligandos de tipo β -dicetona se incluyen los seleccionados del grupo formado por pentano-2,4-diona (acetilacetato), 1,5-difenilpentano-2,4-diona, 3-metil-pentano 2, 4-diona, 1- (N,N-dimetil)aminobutano-1,3-diona, 2-acetilciclohexanona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, y 1-etoxibutano 1,3-diona, aunque esta no es una lista limitativa.

[0055] En una forma de realización, el ligando es acetilacetato (acac) que forma, junto con el cobre, el complejo de cobre (II)/acetilacetato, o $\text{Cu}(\text{acac})_2$.

[0056] También puede considerarse la posibilidad de utilizar el complejo de cobre/ligando tal y como se define anteriormente en combinación con uno o más compuestos de cobre, especialmente los seleccionados del cobre metálico, los óxidos de cobre (I) o cobre (II), los hidróxidos de cobre (I) o de cobre (II), las sales orgánicas o inorgánicas de cobre (I) o cobre (II).

- [0057]** Como ejemplos no limitativos, tales compuestos de cobre se pueden seleccionar del cobre (0), los haluros de cobre (por ejemplo, el yoduro de cobre (I), el bromuro de cobre (I), el bromuro de de cobre (II), el cloruro de cobre (I), el cloruro de cobre (II)), los óxidos o hidróxidos de cobre (por ejemplo, el óxido de cobre (1), el óxido de cobre (II), el hidróxido de cobre (II)), los nitratos de cobre (por ejemplo, el nitrato de cobre (I), el nitrato de cobre (II)), los sulfatos o sulfitos de cobre (por ejemplo, el sulfato de cobre (I), el sulfato de cobre (II), el sulfito de cobre (I)), las sales orgánicas de cobre, en las que el contraión comprenda al menos un átomo de carbono (por ejemplo, el carbonato de cobre (II), el acetato de cobre (I), el acetato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), el metilato de cobre (I), el metilato de cobre (II)).
- [0058]** Por lo tanto, un sistema de catalizador adecuado para el procedimiento de la presente invención puede ser el acetilacetato de cobre (II), solo o en combinación con uno o más catalizadores distintos a base de cobre y, en particular, los seleccionados del grupo del cobre metálico (0) (Cu), el yoduro de cobre (I) (CuI) y el óxido de cobre (II) (CuO).
- [0059]** En este texto se hace referencia más arriba y más adelante a la tabla periódica publicada en el Boletín de la Sociedad Química de Francia, n.º 1 (1996).
- [0060]** Por lo tanto, una ventaja del procedimiento de la invención es el uso de una catálisis por cobre en lugar de paladio o níquel, es decir, un catalizador menos tóxico y que tiene como ventaja adicional el ahorro económico .
- [0061]** De acuerdo con una variante, la invención no excluye que el cobre se asocie con una pequeña cantidad de otro elemento metálico designado por M. El elemento metálico M se selecciona de entre el grupo (VIII), (IB) y (IIB) de la tabla periódica definida anteriormente.
- [0062]** Como ejemplo de metales M se incluyen la plata, el paladio, el cobalto, el níquel, el hierro y/o el zinc, el manganeso.
- [0063]** De utiliza una mezcla que comprende paladio y cobre. El paladio se puede añadir en forma de un metal finamente dividido o en forma de un derivado inorgánico como un óxido o un hidróxido. Es posible utilizar una sal inorgánica, preferentemente nitrato, sulfato, oxisulfato, haluro, oxihaluro, silicato, carbonato, o un derivado orgánico, preferentemente cianuro, oxalato, acetilacetato; alcóxido o incluso metilar o etilato preferentemente; carboxilato o preferentemente un acetato.
- [0064]** También pueden implementarse complejos, en particular, clorados o cianados de paladio y/o de metales alcalinos, preferentemente sodio, potasio o amonio. Como ejemplo de compuestos que pueden usarse para la preparación de los catalizadores de la invención se incluyen, en particular, el bromuro de paladio (II), el cloruro de paladio (II), el yoduro de paladio (II), el cianuro de paladio (II), el nitrato de paladio (II) hidratado, el óxido de paladio (II), el sulfato de paladio (II) deshidratado, el acetato de paladio (II), el propionato de paladio (II), el butirato de paladio (II), el benzoato de paladio.
- [0065]** Los ejemplos específicos de compuestos de níquel incluyen haluros de níquel (II), tales como el cloruro, el bromuro o el yoduro de níquel (II); el sulfato de níquel (II); el carbonato de níquel (II); las sales de ácidos orgánicos que comprenden de 1 a 18 átomos de carbono, tales como, en particular, el acetato y el propionato; los complejos de níquel (II), tales como el acetilacetato de níquel (II), dibromo-bis (trifenilfosfina) de níquel (II), el dibromo-bis (bipiridina) de níquel (II); los complejos de níquel (0), tales como el bis-(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0), el bis-difenilfosfinoetano de níquel (0).
- [0066]** También se puede hacer referencia a derivados a base de hierro o zinc, por lo general en forma de óxido, hidróxidos o sales tales como los haluros, preferentemente los cloruros, nitratos y sulfatos.
- [0067]** La cantidad del elemento metálico M es inferior a un 50%, preferentemente inferior a 25, preferentemente inferior a un 10% en moles con respecto al número de moles de cobre.
- [0068]** Incluso más preferentemente, se emplea en el procedimiento de la invención un sistema catalizador que comprende solamente el cobre como metal, en forma de complejo con un ligando. Un complejo particularmente preferido es el acetilacetato de cobre (Cu(acac)₂).

[0069] El complejo o los complejos presentes en el sistema catalizador empleado en el procedimiento de la invención pueden opcionalmente apoyarse, como es bien conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, en un soporte mineral, como sílice, alúmina u otros soportes, sobre todo a base de óxidos metálicos o no metálicos.

5 **[0070]** La cantidad total de catalizador de complejo de cobre/ligando utilizada en el procedimiento de la invención, expresada por la relación molar entre el número de moles del complejo expresado como cobre y el número de moles de compuesto aromático portador de un grupo saliente varía generalmente entre 0,001 y 1, preferentemente entre 0,01 y 0,1.

10 **[0071]** Interviene también en el procedimiento de la invención una base cuya función es interceptar el grupo saliente.

[0072] Las bases adecuadas para el procedimiento de la invención se pueden caracterizar por su pKa, que es preferentemente al menos mayor que o igual a 2, preferentemente entre 4 y 30.

15 **[0073]** El pKa se define como la constante de disociación iónica del par ácido/base cuando se utiliza agua como disolvente. Para la selección de una base con un pKa como el definido en la invención se puede consultar, entre otras cosas, el Handbook of Chemistry and Physics, 66ª edición, pp. D-161 y D-162.

20 **[0074]** Entre las bases adecuadas utilizables se pueden citar, entre otras, las bases minerales como los carbonatos, los hidrogenocarbonatos, los fosfatos o los hidróxidos de metales alcalinos, preferentemente sodio, potasio, cesio, o de metales alcalinotérreos, preferentemente calcio, bario o magnesio.

[0075] También se puede hacer uso de hidruros de metales alcalinos, preferentemente hidruro de sodio o alcoholatos de metales alcalinos, preferentemente sodio o potasio, y más preferentemente, de metóxido, etilato o terc-butilato de sodio.

[0076] También son adecuadas las bases orgánicas tales como las aminas terciarias y se pueden citar, más concretamente, la trietilamina, la tri-n-propilamina, la tri-n-butilamina, la metildibutilamina, la metil-diciclohexilamina, la etildi-isopropilamina, la N,N-dietilciclohexilamina, la piridina, la dimetilamino-4piridina, la N-metilpiperidina, la N-etilpiperidina, la N-n-butilpiperidina, la 1,2-dimetilpiperidina, la N-metilpirrolidina y la 1,2-dimetilpirrolidina.

[0077] Entre las bases, se eligen preferentemente los carbonatos de metales alcalinos, preferentemente el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, y aún más especialmente el carbonato de cesio.

35 **[0078]** La cantidad de base utilizada equivale a la relación entre el número de moles de base y el número de moles del compuesto aromático portador del grupo saliente varía preferentemente entre 0,5 y 4, siendo preferentemente igual a aproximadamente 2.

40 **[0079]** La reacción de acoplamiento, particularmente la reacción de aminación de un compuesto aromático según la invención, se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Se hace referencia preferentemente a un disolvente orgánico que no reacciona en las condiciones de la reacción.

[0080] Entre los tipos de disolvente usados en el procedimiento de la invención, se hace referencia a un disolvente orgánico polar aprótico.

45 **[0081]** Los ejemplos no limitativos de disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento de la invención se seleccionan de entre:

- 50 - las carboxamidas lineales o cíclicas, como la N,N-dimetilacetamida (DMAC), la N,N-dietilacetamida, la dimetilformamida (DMF), la dietilformamida o la 1-metil-2-pirrolidinona (NMP);
- el dimetilsulfóxido (DMSO);
- la hexametilfosfotriamida (HMPT);
- la tetrametilurea;
- 55 - los compuestos nitrados, tales como el nitrometano, el nitroetano, el 1-nitropropano, el 2-nitropropano o sus mezclas, el nitrobenzono;
- los nitrilos alifáticos o aromáticos, tales como el acetonitrilo, el propionitrilo, el butanonitrilo, el iso-butanonitrilo, el pentanonitrilo, el 2-metilglutaronitrilo, el adiponitrilo;
- el tetrametileno sulfona (sulfolano);

- los carbonatos orgánicos, tales como el carbonato de dimetilo, el carbonato de di-isopropilo, el carbonato de di-n-butilo;
- los ésteres de alquilo tal como el acetato de etilo o de isopropilo;
- los hidrocarburos aromáticos halogenados o no, tales como el clorobenceno o el tolueno;
- 5 - las cetonas, tales como la acetona, la metiletilcetona, la metilisobutylcetona, la ciclopentanona, la ciclohexanona;
- los heterociclos que contienen nitrógeno, tales como la piridina, la picolina y la quinolina.

[0082] También se puede utilizar una mezcla de dos o más disolventes, especialmente seleccionados de entre los enumerados anteriormente.

10

[0083] Los disolventes preferidos son las carboxamidas, tales como el DMF, el acetonitrilo, el DMSO, la NMP y el DMAC, y más preferentemente, el DMF y/o el acetonitrilo.

[0084] La cantidad de disolvente orgánico a utilizar se determina de acuerdo con la naturaleza del disolvente orgánico seleccionado. Se determina de manera que la concentración del compuesto que lleva el grupo saliente en el disolvente orgánico tiene un peso comprendido preferentemente entre el 1% y el 40%.

[0085] De acuerdo con otro aspecto, la cantidad de disolvente(s) introducidos(s) en el medio de reacción equivale a la relación en peso de la cantidad de disolvente/cantidad total de agua (incluida el agua de la solución acuosa de amoníaco) está generalmente entre 1 y 50, preferentemente entre 3 y 30.

[0086] Como se ha indicado anteriormente, la reacción de acuerdo con la invención utiliza una solución de amoníaco acuosa. El disolvente de reacción es preferentemente soluble en agua, concretamente el agua de la solución acuosa de amoníaco. Alternativamente, el disolvente puede añadirse al medio de reacción como una mezcla con una cantidad adicional de agua.

[0087] De acuerdo con otra variante, el compuesto nucleófilo y/o el compuesto que lleva el grupo saliente pueden ser utilizados como disolventes de la reacción, en cuyo caso no es necesario añadir un disolvente adicional al medio de reacción.

30

[0088] La cantidad del compuesto aromático que lleva un grupo saliente utilizado se expresa, por lo general, en relación a la cantidad de amoníaco (número de moles de NH_3) y puede variar dentro de amplios límites; por lo general, se encuentra cerca de la estequiometría.

[0089] Por lo tanto, la relación entre el número de moles del compuesto aromático que lleva el grupo saliente y el número de moles de amoníaco (número de moles de NH_3) varía por lo general entre 0,01 y 2,0, preferentemente entre 0,05 y 1,0, y aún más preferentemente entre 0,1 y 0,3.

[0090] Otra ventaja del procedimiento de la invención es llevar a cabo la reacción a temperatura moderada.

40

[0091] La reacción de aminación del compuesto aromático de acuerdo con el procedimiento de la invención se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 20 °C y 200 °C, preferentemente entre 30 °C y 130 °C, y aún más preferentemente entre 40 °C y 110 °C.

[0092] Dicha reacción se lleva a cabo generalmente bajo presión atmosférica o bajo una ligera sobrepresión, pero también se pueden utilizar presiones más altas de hasta 10 bares, por ejemplo. Se obtuvieron muy buenos rendimientos y selectividades excelentes a presiones inferiores a 1,38 bares.

[0093] La reacción de la invención puede llevarse a cabo sin necesidad de una atmósfera inerte. Sin embargo, dicha reacción puede llevarse a cabo en atmósfera de nitrógeno, argón u otro gas inerte utilizado comúnmente en síntesis orgánica.

[0094] Desde un punto de vista práctico, la reacción es fácil de implementar.

[0095] Otra ventaja es el uso de una amplia gama de compuestos aromáticos que llevan un grupo saliente, no sólo yoduros sino también bromuros o cloruros, incluidos los yoduros de arilo, los bromuros de arilo o los cloruros de arilo.

[0096] El orden de aplicación de los reactivos no es crítico. Preferentemente, se carga el sistema de

catalizador complejo cobre/ligando, el amoníaco, el compuesto aromático que lleva el grupo saliente y, opcionalmente, la base y el disolvente orgánico. El medio de reacción se lleva entonces a la temperatura deseada.

[0097] Como se ha mencionado anteriormente, se puede introducir alternativamente cobre y al menos un ligando para formar el complejo de cobre/ligando in situ.

[0098] Se controla el progreso de la reacción siguiendo la desaparición del compuesto aromático que lleva el grupo saliente. Al final de la reacción, se obtiene un producto de tipo R^0-NH_2 , siendo R^0 tal y como se definió anteriormente.

[0099] La duración de la reacción varía en función de varios parámetros, incluyendo las cantidades y naturalezas de los reactivos, los catalizadores y los disolventes empleados. Además, la duración de la reacción depende de la temperatura a la que se lleva a cabo. Generalmente, el tiempo de reacción puede ir de unos minutos a varias horas, alcanzando incluso varias decenas de horas, siendo generalmente de entre 1 hora y 20 horas.

[0100] El compuesto obtenido se recupera finalmente de acuerdo con técnicas convencionales, en particular por cristalización en un disolvente orgánico, cuando el producto obtenido es un sólido.

[0101] Como ejemplos más específicos de tales disolventes orgánicos utilizables en la etapa de cristalización, pueden mencionarse los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, halogenados o no, las carboxamidas y los nitrilos. Se pueden citar concretamente el ciclohexano, el tolueno, el dimetilformamida, el acetonitrilo.

[0102] Otra ventaja es que el procedimiento de la invención permite obtener arilaminas R^0-NH_2 , a partir de precursores aromáticos que llevan un grupo saliente R^0-Y , donde R^0 e Y son tal y como se han definido anteriormente, de forma sencilla y en un solo paso (reacción directa).

[0103] En particular, el procedimiento de la invención permite obtener anilina de forma selectiva en una sola etapa, a partir de un halogenuro de fenilo y amoníaco con un buen rendimiento a una temperatura de 90 °C a presión atmosférica en presencia de un sistema catalizador que comprende un complejo Cu/ligando y una base, en un medio disolvente a base de agua/DMF.

[0104] La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que no tienen carácter limitativo.

Ejemplos

Ejemplo A: Síntesis de 1-aminonaftaleno

[0105] En un tubo de Schlenk o en un tubo de Radley (previamente purgado con nitrógeno y rellenado con nitrógeno) se cargó el complejo de cobre/acetilacetato ($[Cu(acac)_2]$; 52 mg, 0,2 mmol), acetilacetato (82 μ L; 0,8 mmol), 1-yodonaftaleno (508 mg; 2 mmol) y carbonato de cesio (CS_2CO_3 , 978 mg, 3,0 mmol).

[0106] Después se añadieron en atmósfera de nitrógeno dimetilformamida (4 ml DMF) y a continuación amoníaco al 28% (en peso) (600 μ L). El tubo se selló bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, y después se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), y después se concentraron para obtener el producto bruto.

[0107] Este producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente/acetato de etilo, 9:1) para obtener 1-aminonaftaleno en forma sólida.

Ejemplo B: Síntesis de 4-aminobenzonitrilo

[0108] En un tubo de Schlenk o en un tubo de Radley (previamente purgado con nitrógeno y rellenado con nitrógeno), se introdujo cobre ($Cu(OAc)_2$; 36 mg, 0,2 mmol), 3-metil- 2,4-pentanodiona (156 μ L; 1,2 mmol), 4-yodobenzonitrilo (458 mg; 2 mmol) y carbonato de cesio (CS_2CO_3 , 978 mg, 3,0 mmol).

[0109] Después se añadieron en atmósfera de nitrógeno dimetilformamida (4 ml DMF) y a continuación amoníaco al 28% (en peso) (600 μ L). El tubo se selló bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, y después

se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), y después se concentraron para obtener el producto bruto.

[0110] Este producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente/acetato de etilo, 9:1) para obtener 4-aminobenzonitrilo en forma de sólido.

Ejemplo C: Síntesis de 3-anisidina

[0111] En un tubo de Schlenk o en un tubo de Radley (previamente purgado con nitrógeno y relleno con nitrógeno) se cargó el complejo de cobre/acetilacetato ($[\text{Cu}(\text{acac})_2]$; 52 mg, 0,2 mmol), acetilacetato (82 μL ; 0,8 mmol), 3-bromoanisil (374 mg; 2 mmol) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3 , 978 mg, 3,0 mmol).

[0112] Después se añadieron en atmósfera de nitrógeno dimetilformamida (4 ml DMF) y a continuación amoníaco al 28% (en peso) (600 μL). El tubo se selló bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, y después se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), y después se concentraron para obtener el producto bruto.

[0113] Este producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 9:1) para obtener 3-anisidina, en forma de un aceite.

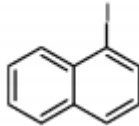
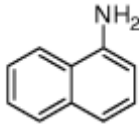
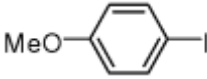
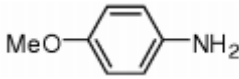
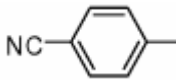
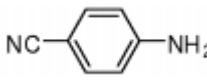
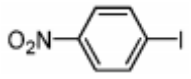
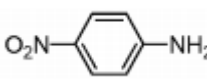
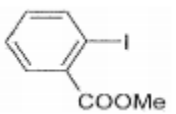
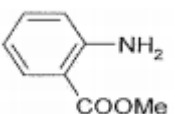
Ejemplo D: Influencia del compuesto portador del grupo saliente

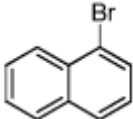
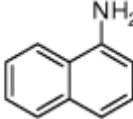
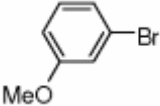
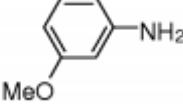
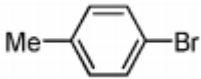
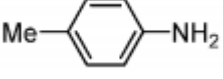
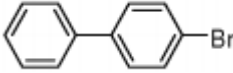
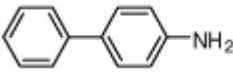
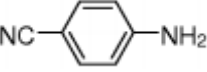
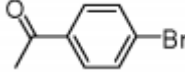
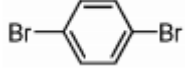
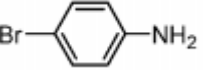
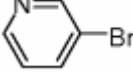
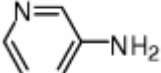
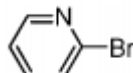
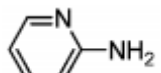
[0114] Para probar la extensión de la reacción de aminación, se realizaron varias pruebas de acuerdo a los mismos procedimientos descritos anteriormente, a partir de diversos haluros de arilo que llevan sustituyentes bien de tipo aceptor de electrones o donante de electrones.

[0115] Los resultados se muestran en la Tabla 3.

30

-- Tabla 3 - Reacciones con diversos precursores aromáticos --

$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X} + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{DMF, 90}^\circ\text{C, 24h}]{\begin{matrix} 0.1 \text{ equiv. Cu}(\text{acac})_2 \\ 0.4 \text{ equiv. L} \\ 1-2.5 \text{ equiv. Cs}_2\text{CO}_3 \end{matrix}} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$			
N.º	ArX	ArNH ₂	Rendimiento [±] (%)
D1			90
D2			80
D3			93 ^{**} , 99 [†] , 97 [*]
D4			63
D5			23

D6	PhBr	PhNH ₂	78
D7			88
D8			85
D9			65, 79***
D10			90, 98 ^{††}
D11			92, (82 ^{†and**})
D12			92, 84**
D13			41 ^{†††}
D14			84
D15			82

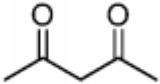
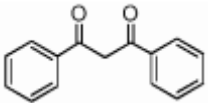
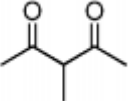
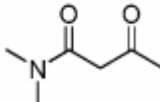
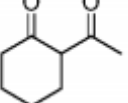
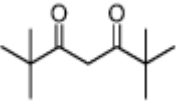
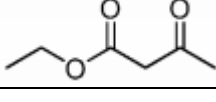
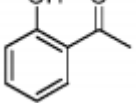
[0116] Los rendimientos son rendimientos aislados. A menos que se indique lo contrario la 2,4-pentanodiona se utiliza como ligando. [†] con 3-metil-2,4-pentanodiona o 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona utilizadas como ligandos. * Reacción llevada a cabo a 70 °C. ** La reacción llevada a cabo a 60 °C *** Tiempo de reacción 36 h. ^{††} 5 Realizado con tetrametil-3,5-heptanodiona ^{†††} Formación del producto de doble sustitución para-aminoanilina 42%.

Ejemplo E: Influencia del ligando

[0117] Para probar la influencia de la naturaleza de los ligandos en la reacción de aminación, se llevaron a cabo varias pruebas a partir de 4-bromobifenilo en presencia de complejos de cobre con diferentes ligandos.

[0118] Los resultados se muestran en la Tabla 4.

-- La Tabla 4 - reacciones en presencia de complejos de cobre con diferentes ligandos --

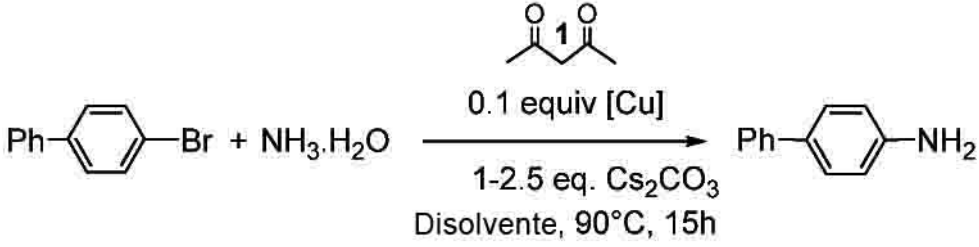
$\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br} + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{DMF, 90}^\circ\text{C, 15h}]{\substack{0.1 \text{ equiv. CuI / L cat.} \\ 1-2.5 \text{ equiv. Cs}_2\text{CO}_3}} \text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$			
N.º	Ligandos L	Rendimiento [‡] (%)	Selectividad [†]
E1		76	92
E2		24	92
E3		7	-
E4		29	91
E5		35	99
E6		79	99
E7		7	-
E8		0	-
Se utilizaron ‡ L (0.6 eq) y NH ₃ comercial acuosa al 28% (5 eq). Rendimiento determinado utilizando 1,3-dimetoxibenceno como estándar. Selectividad †/C-C de acoplamiento de entre L y 4-bromobifenilo.			

Ejemplo F: Influencia de la fuente de cobre y de los disolventes

5

[0119] Para probar la influencia de la fuente de cobre y los disolventes, se llevaron a cabo varias pruebas a partir de 4-bromobifenilo de Cu(acac)₂ en presencia de diversas sales de cobre y diversos disolventes.

-- Tabla 5 - Reacciones en presencia de diversas sales de cobre y disolventes

				
	[Cu], 0.1 eq.	Ligando 1 (eq.)	disolvente	Rendimiento ^[a] [%]
F1	-	0.6	DMF	0
F2	CuI	-	DMF	0 ^[b]
F3	CuI	0.6	DMF	2 ^[c]
F4	CuI	0.6	DMF	76
F5	Cu	0.6	DMF	68
F6	CuO	0.6	DMF	79
F7	Cu(OAc) ₂	0.6	DMF	73
F8	Cu ₂ O	0.6	DMF	63
F9	Cu(acac) ₂	-	DMF	23
F10	Cu(acac) ₂	0.4	DMF	76
F11	Cu(acac) ₂	0.4	DMSO	18
F12	Cu(acac) ₂	0.4	CH ₃ CN	34
F13	Cu(acac) ₂	0.4	NMP	50
F14	Cu(acac) ₂	0.4	H ₂ O	0
F15	Cu(acac) ₂	0.4	DMF	6 ^[d]
F16	Cu(acac) ₂	0.4	DMF	45 ^[e]
F17	Cu(acac) ₂	0.4	DMF	45 ^[f]
F18	Cu(acac) ₂	0.4	DMF	93 ^[g] , 20 ^[h]

[a] Rendimiento determinado utilizando benceno 1,3-dimetoxi como patrón interno. [b] A pesar de obtener resultados a 140 °C. [c] Sin base. [d] DMF pre-saturado con gas amoníaco. [e] Adición de 0.5 eq. de NBu₄⁺Br⁻. [f] Se utilizó K₂CO₃ en lugar de Cs₂CO₃. [g] Tiempo de reacción 24 h. [h] Tiempo de reacción 24 h, se utilizó un 3% de Cu(acac)₂.

Ejemplo G: Síntesis de anilina catalizada por hierro

5

[0120] En un tubo de Schlenk o un tubo de Radley (previamente purgado con nitrógeno y relleno con nitrógeno) se cargó el complejo de hierro/acetilacetato ([Fe(acac)₃]; 70 mg, 0,2 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (166 µL, 0,8 mmol), yodobenceno (204 mg; 1 mmol) y carbonato de cesio (Cs₂CO₃, 489 mg; 1,5 mmol)

10

[0121] Después se añadió en atmósfera de nitrógeno dimetilformamida (2 ml DMF) y luego amoníaco al 28% (en peso) (300 µL). El tubo se selló bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 140°C y se agitó durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, y después se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), y después se concentraron para obtener el producto bruto.

15

[0122] Este producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente/acetato de etilo, 9: 1) para obtener anilina (20% - 30%), en forma de aceite.

20

[0123] La presente invención proporciona un procedimiento general de aplicación fácil, económica y eficaz para convertir haluros de arilo en derivados de anilina, comprendiendo dicho proceso una sola etapa. Los buenos rendimientos y selectividades, combinados con una variedad de sustituyentes posibles, hace que este proceso resulte bastante rentable y susceptible de aplicación industrial, en particular en el campo de la síntesis orgánica.

25

[0124] El coste relativamente bajo tanto de amoníaco como del cobre catalítico hace que el proceso de la presente invención resulte fácilmente adaptable y rentable para la producción de aminas de arilo (derivados de

anilina) a escala industrial, especialmente cuando las cuestiones medioambientales y de seguridad desempeñan un papel importante.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de arilaminas de fórmula $R^0-(NH_2)_m$, donde R^0 representa un aromático y m se encuentra entre 1 y 3; dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

a) preparación de un medio de reacción que comprenda:

- 1) un compuesto aromático que lleve al menos un grupo saliente de la fórmula R^0-Y_m en la que R^0 es un radical aromático e Y representa un átomo de halógeno, encontrándose m entre 1 y 3;
- 2) una solución acuosa de amoníaco;
- 3) un sistema catalizador que comprenda un complejo de metal/ligando seleccionado de Fe/ β -dicetona y/o Cu/ β -dicetona;
- 4) una base; y
- 5) un disolvente orgánico polar aprótico;

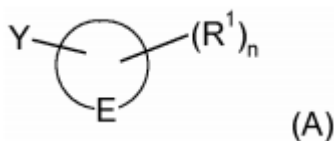
b) el calentamiento de dicha mezcla de reacción a una temperatura de entre 20 °C y 200 °C;

c) la implementación de la reacción; y

d) la extracción y el aislamiento de la arilamina $R^0-(NH_2)_m$ formada.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^0 representa un radical aromático o heteroaromático, monocíclico o policíclico, que contiene de 2 a 20 átomos.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto aromático que lleva un grupo saliente R^0-Y está representado por la fórmula (A):



donde:

- E representa el radical de un ciclo de formación de la totalidad o parte de un sistema de anillo carbocíclico y / o heterocíclico, aromático, monocíclico o policíclico;
- R^1 , idénticos o diferentes, representan sustituyentes en el ciclo;
- Y representa un grupo saliente tal como se define en la reivindicación 1; y
- N representa el número de sustituyentes en el ciclo.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 43, en el que E representa el radical de un carbociclo aromático o de un heterociclo aromático seleccionado de benceno, naftaleno, tetrahydro-1,2,3,4-naftaleno, furano, piridina, benzofurano, benzopiridina, metilendioxibenceno, 1,8-naftilpiridina y 5,6,7,8-tetrahydro-quinolina.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto aromático que tiene un grupo saliente se selecciona de entre fluorobenceno, clorobenceno, yodobenceno, bromobenceno, para-clorotolueno, para-bromotolueno, para-bromoanisol, meta-bromoanisol, para-yodo-anisol, para-ciano-bromobenceno, para-ciano-yodobenceno, para-bromotrifluorobenceno, para-bromofenilbenceno, 1-yodonaftaleno, para-bromo (metilcarbonilo)benceno, 3-bromopiridina, para-yodo-nitrobenceno, orto-yodobenzoato de metilo, 1-bromo-naftaleno, para-bromometil-benceno y 2-bromopiridina.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto aromático que tiene dos grupos salientes se selecciona de orto-difluorobenceno, meta-difluorobenceno, para-difluorobenceno, orto-diclorobenceno, meta diclorobenceno, para-diclorobenceno, orto-diyodobenceno, meta-diyodobenceno, para-diyodobenceno, orto-dibromobenceno, meta-dibromobenceno, para-dibromobenceno, orto-clorofluorobenceno, orto-yodofluorobenceno, orto-bromofluorobenceno, meta-clorofluorobenceno, meta-yodofluorobenceno, meta-bromofluorobenceno, meta-clorofluorobenceno, meta-yodofluorobenceno, meta-bromobenceno, para-clorofluorobenceno, para-yodofluorobenceno, para-bromofluorobenceno, orto-yodoclorobenceno, orto-bromoclorobenceno, meta-yodoclorobenceno, meta-bromoclorobenceno, para-yodoclorobenceno, para-

bromoclorobenceno, orto-bromoyodobenceno, meta-bromoyodobenceno y para-bromoyodobenceno.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el complejo de cobre/ligando del sistema catalítico es un complejo de cobre (0), (I), (II) o (III) o de hierro (0), (I), (II) o (III) con un
5 ligando de tipo β -dicetona seleccionado de pentano-2,4-diona (acetilacetato), 1,5-difenilpentano-2,4-diona, 3-metilpentano-2,4-diona, 1-(N,N-dimetil)aminobutano-1,3-diona, 2-acetilciclohexanona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona y 1-etoxibutano-1,3-diona.
8. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el sistema catalítico es
10 complejo de acetilacetato de cobre (Cu (acac)₂).
9. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la relación molar de moles de complejo expresado como cobre y el número de moles de compuesto aromático que tiene un grupo saliente varía entre 0,001 y 1.
15
10. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la base presente en el medio de reacción tiene un pKa al menos mayor que o igual a 2.
11. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la base se selecciona de
20 carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos o hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos.
12. Procedimiento de la reivindicación 12, en el que los metales alcalinos se seleccionan a partir de sodio, potasio y cesio y los metales alcalinotérreos se seleccionan de calcio, bario y magnesio.
- 25 13. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la cantidad de base utilizada equivale a la relación del número de moles de base y el número de moles del compuesto aromático que tiene grupo saliente es de entre 0,5 y 4.
14. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción se lleva a
30 cabo en presencia de un disolvente orgánico aprótico polar seleccionado de:
 - carboxamidas lineales o cíclicas;
 - dimetilsulfóxido (DMSO);
 - hexametilfosfotriamida (HMPT);
 - 35 - tetrametilurea;
 - compuestos nitro;
 - nitrilos alifáticos o aromáticos;
 - tetrametilsulfona (sulfolano);
 - carbonatos orgánicos;
 - 40 - ésteres de alquilo;
 - hidrocarburos aromáticos halogenados o no;
 - cetonas;
 - heterociclos nitrogenados.
- 45 15. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la relación entre el número de moles del compuesto aromático que lleva el grupo saliente y el número de moles de amoníaco (número de moles de NH₃) es de entre 0,01 y 2,0.
16. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción se lleva a
50 cabo a una temperatura entre 20 °C y 200 °C.
17. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.
- 55 18. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para la preparación de la anilina de una sola etapa a partir de un haluro de fenilo y amoníaco a una temperatura de 90 °C en presencia de un sistema de catalizador que comprende un complejo Cu/ β -dicetona y una base, en un medio disolvente a base de agua/DMF.