

-2



409237

PATENTE DE INVENCION  
=====

409237

Ref: SC. 3994/4144.

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de derivados del ácido (benzoil-3 fenil)-2 propiónico.

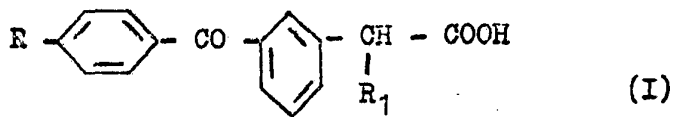
=====

*Solicitante*

RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en 22, Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

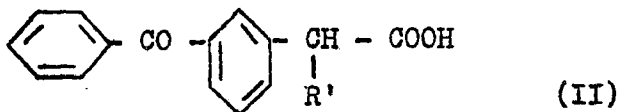
Int. Cl.:	C07C

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de los ácidos (benzoil-3 fenil) acéticos y (benzoil-3 fenil)-2 propiónicos de fórmula general:



en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo y R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, y de sus sales que presentan interesantes propiedades anti-inflamatorias.

5. En la patente francesa 1.546.478 se han descrito los derivados del ácido benzoil-3 fenilacético de fórmula general:



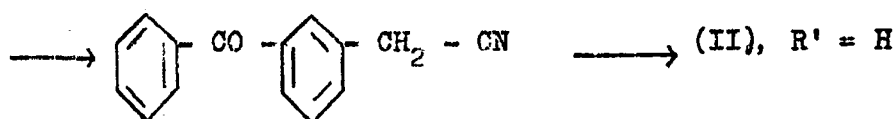
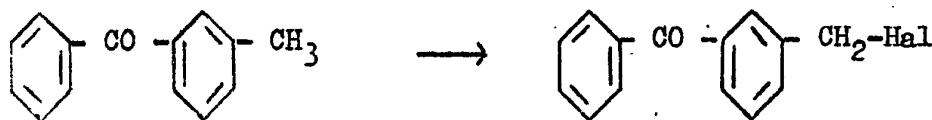
sus sales y las composiciones farmacéuticas que les contienen.

10. En la fórmula general (II), R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono y los núcleos bencénicos pueden eventualmente estar sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales alquilo o alquiltio que contienen de 1 a 4 átomos de carbono o radicales trifluorometilo.

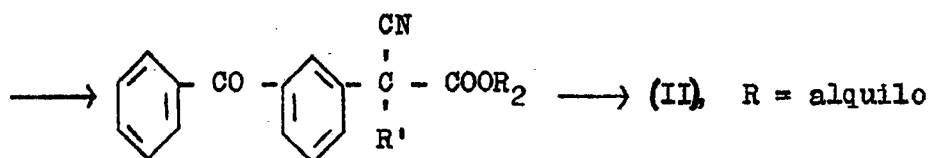
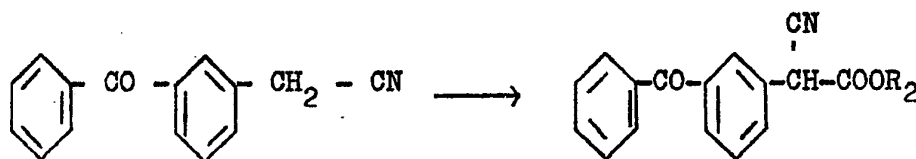
15. Según la patente francesa 1.546.478 y su primera adición 94.930, los productos de fórmula general (II) pueden prepararse según uno de los procedimientos que se esquematizan de la forma siguiente:

20. 1) Cuando R' representa un átomo de hidrógeno, los núcleos bencénicos pueden estar sustituidos como se ha indicado precedentemente:

- 3 -  
**409237**



2) Cuando R' representa un radical alquilo, los nucleos bencénicos pueden estar sustituidos como se ha indicado precedentemente:

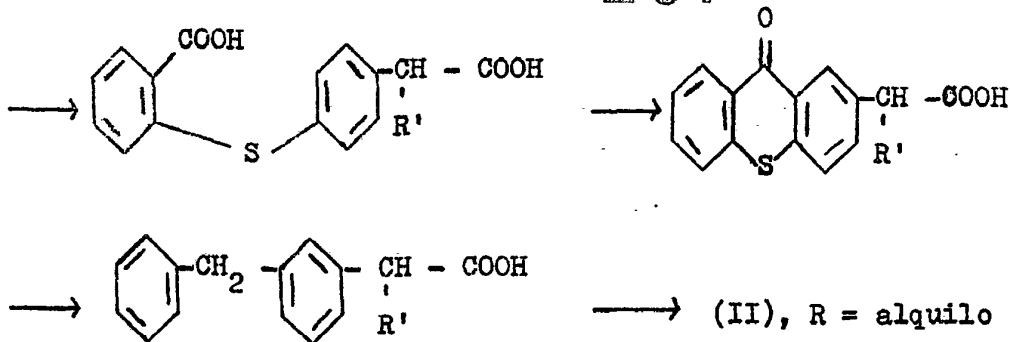
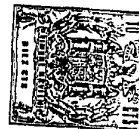


5. En estos esquemas, Hal representa un átomo de halógeno (cloro o bromo) y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

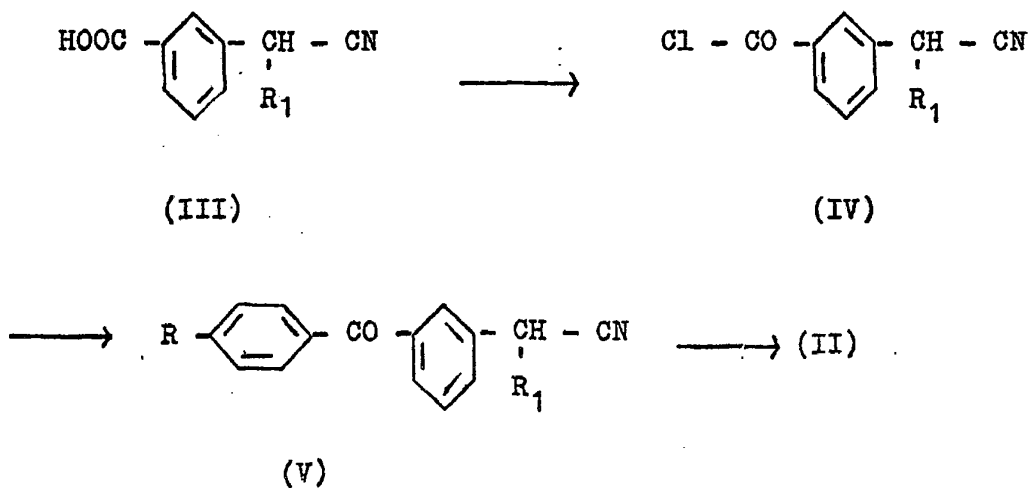
3) Cuando R' representa un radical alquilo y los nucleos bencénicos no están sustituidos:



409237



Según la presente invención, los ácidos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente accesibles y poco onerosas y con un número menor de etapas, según el esquema siguiente:



5. Los nitrilos de fórmula general (III) en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo pueden obtenerse por acción del acetonitrilo o del propionitrilo sobre el ácido cloro-2 benzoico según el método descrito por E.R. BIEHL, J. Org. Chem., 31, 602 (1966).

10. Los cloruros de ácido de fórmula general (IV) en la



que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo pueden prepararse según los métodos habituales de preparación de los cloruros de ácido a partir de los ácidos correspondientes. Preferentemente se utiliza el cloruro de tionilo en un disolvente orgánico tal como el tetracloruro de carbono a la temperatura de reflujo del medio reaccional.

5. Los nitrilos de fórmula general (V) en la que R y  $R_1$  se definen como precedentemente pueden prepararse por acción de los cloruros de ácido de fórmula general (IV) en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo sobre el benceno o sobre un halogenobenceno. Generalmente la reacción se efectúa en un exceso de benceno o de halogenobenceno según el caso, en presencia de un catalizador tal como el cloruro de aluminio a la temperatura de reflujo del medio reaccional.

10. La hidrólisis de los nitrilos de fórmula general (V) puede realizarse según los métodos habituales de paso de un nitrilo al ácido correspondiente. Es particularmente ventajoso calentar el producto de fórmula general (V) en agua o un disolvente orgánico tal como el metanol o el etanol, en presencia de una base, tal como la sosa o la potasa o de un ácido tal como el ácido sulfúrico. Es preferible operar en una atmósfera inerte tal como una atmósfera de nitrógeno.

15. Los ácidos de fórmula general (I) obtenidos según el procedimiento de la presente invención pueden transformarse en sales metálicas o en sales de adición con las bases nitrogenadas.

20. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran el procedimiento según la invención.

#### EJEMPLO 1

30. a) - Se calienta al reflujo durante 4 horas una suspen



5. sión de 19,4 g de (carboxi-3 fenil)-2 propionitrilo en 250 cm<sup>3</sup> de tetracloruro de carbono que contienen 26 g de cloruro de tionilo. Tras refrigeración, se evapora el disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50<sup>o</sup>C y a continuación se destila el residuo obtenido. Se obtienen así 13 g de (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo (P.E.<sub>0,1</sub> = 138<sup>o</sup>C).

10. b) - A una suspensión de 16,4 g de cloruro de aluminio anhidro en 50 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, se añade una solución de 11,9 g de (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo en 20 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro. Se calienta la mezcla reaccional al reflujo durante 1 hora. Tras refrigeración, el medio reaccional se hidroliza sobre 100 g de hielo picado que contienen 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 10 N.

15. Tras decantación, la capa orgánica se lava con agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 14 g de (benzoil-3 fenil)-2 propionitrilo que funde a 49<sup>o</sup>C.

20. Tras recristalización en 35 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo, se obtienen 11,8 g de (benzoil-3 fenil)-2 propionitrilo que funde a 51<sup>o</sup>C.

25. c) - Una solución de 1,2 g de (benzoil-3 fenil)-2 propionitrilo en 10 cm<sup>3</sup> de una mezcla metanol-agua (1-1 en volúmenes) que contiene 0,3 g de potasa en pastillas al 85 % se calienta al reflujo durante 24 horas. Tras refrigeración, la solución obtenida se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50<sup>o</sup>C. El residuo obtenido se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de agua destilada y la solución obtenida se lava por 2 veces 20 cm<sup>3</sup> de éter dietílico. La fase acuosa se acidifica por 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 10 N. El producto que cristala-

30.

409237

- 7 -



liza se filtra, se lava por 10 cm<sup>3</sup> de agua destilada y a continuación se seca.

Se obtienen así 0,9 g de ácido (benzoil-3 fenil)-2 pro-  
piónico que funde a 92°C.

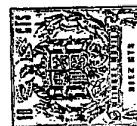
5.

EJEMPLO 2

10. a) - Se calienta al reflujo durante 4 horas una suspen-  
sión de 16,1 g de carboxi-3 fenilacetnitrilo [preparado se-  
gún E.R. BIEHL, J. Org. Chem., 31, 602 (1966)] en 150 cm<sup>3</sup> de  
tetracloruro de carbono anhidro que contienen 23,6 g de clo-  
ruro de tionilo. Tras refrigeración, se evapora el disolven-  
te bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C y a conti-  
nuación se destila el residuo obtenido. Se obtienen así 11,8  
g de cloroformil-3 fenilacetnitrilo (P.E.<sub>0,2</sub> = 140 - 142°C).

15. b) - A una suspensión de 16,7 g de cloruro de aluminio  
en 120 cm<sup>3</sup> de clorobenceno anhidro, se añaden en 20 minutos  
11,5 g de cloroformil-3 fenilacetnitrilo. Se calienta la  
mezcla reaccional al reflujo durante 3 horas. Tras refrigera-  
ción, la mezcla reaccional se hidroliza sobre 300 g de hielo  
picado que contienen 60 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado  
20. (d = 1,19). Tras extracción por 3 veces 100 cm<sup>3</sup> de éter, la  
capa orgánica se lava con agua destilada, se seca sobre sul-  
fato sódico anhidro y a continuación se concentra bajo pre-  
sión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. Se obtienen así  
25. 16,7 g de (cloro-4 benzoil)-3 fenilacetnitrilo que funde a  
93°C.

30. c) - Se calienta durante 18 horas al reflujo una sus-  
pensión de 16,5 g de (cloro-4 benzoil)-3 fenilacetnitrilo en  
150 cm<sup>3</sup> de sosa 3 N. Tras refrigeración la solución se dilu-  
ye con 600 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación se acidifica por adi-  
ción de 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19).



El producto que cristaliza se separa por filtración, se lava con 4 veces 50 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación se seca.

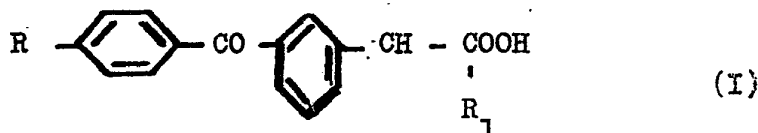
Se obtienen así 14,7 g de ácido (cloro-4 benzoil)-3 fenil acético que funde a 144°C.

5. Tras recristalización en 100 cm<sup>3</sup> de benceno se obtienen 12 g de ácido (cloro-4 benzoil)-3 fenilacético que funde a 148°C.

NOTA

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas
15. en Francia, con fechas y bajo los números siguientes: 3 de diciembre de 1971, nº 71.43565 y 16 de octubre de 1972, nº 72.36570, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se
20. solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO (BENZOIL-3 FENIL)-2 PROPIONICO; caracterizándose por lo siguiente:

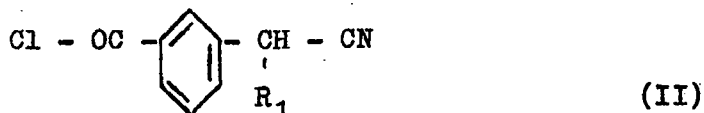
25. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido (benzoil-3 fenil)-2 propiónico, de fórmula general:



30. *Re* en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o el radical me-



tilo y R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, caracterizado porque se efectúa una reacción de Friedel y Crafts entre un nitrilo de fórmula general:



5. en la que  $\text{R}_1$  se define como precedentemente y el benceno o un halogenobenceno según el caso, y a continuación se hidroliza el producto obtenido en ácido correspondiente que, eventualmente, se transforma en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada.
10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del producto de fórmula general (I) en la que R representa un átomo de hidrógeno y  $\text{R}_1$  representa el radical metilo por reacción de Friedel y Crafts entre el (clorofor-mil-3 fenil)-2 propionitrilo y el benceno, y a continuación hidrólisis del nitrilo obtenido en ácido correspondiente y
15. eventualmente transformación de este en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada.
20. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un producto de fórmula general (I) en la que  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo y R representa bien un átomo de hidrógeno o de halógeno cuando  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno, bien un átomo de halógeno cuando  $\text{R}_1$  representa el radical metilo, por reacción de Friedel y Crafts entre un nitrilo de fórmula general (II) en la que  $\text{R}_1$  se define como precedentemente, y el benceno o un halogenobenceno cuando  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno, y un
25. halogenobenceno cuando  $\text{R}_1$  representa el radical metilo y a

*Rz*

409237



continuación hidrólisis del nitrilo en ácido correspondiente y eventualmente transformación de este en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada.

5. 4.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido (benzoil-3 fenil)-2 propiónico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 2 DIC. 1972

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

**I. GOMEZ ACEBO Y MOJER**  
p. p. Elmador L. Gasta Ferández