

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

1449613 A1

10 ES	11 NUMERO	12 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

(Case 60.400)

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES: 41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
68.770 A/75	8 Julio 1975	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ALFA-FENIL PROPIONICO"

71 SOLICITANTE (S)
SIGURTA' FARMACEUTICI S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Viale Certosa 210, Milano (Italia)

72 INVENTOR (ES)
Clarissa BUSOLO

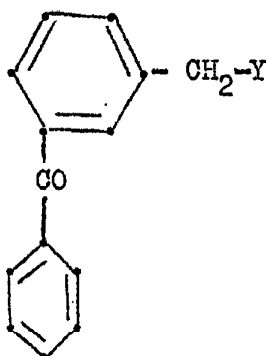
73 TITULAR (ES)
SIGURTA' FARMACEUTICI S.p.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para la preparación de derivados del ácido alfa-fenilpropiónico se metila un compuesto que corresponde a la fórmula siguiente:

5.



10.

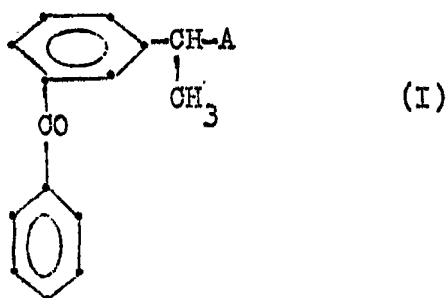
15.

20.

en la que Y es $-CN$, $-COOR_1$ y R_1 un alcoilo de 1 a 3 átomos de carbono, con un agente metilante en presencia de NaOH acuoso y un catalizador elegido entre el grupo constituido por sales de tetra-alcoilfosfonio, tetra-alcoilarsonio, tetra-alcoilamonio, tetra-arilfosfonio y arsonio, así como sales mixtas alcoilarílicas de fosfonio y arsonio, hidrolizándose eventualmente el producto obtenido. La temperatura es de 5,5 a 20°C ó de 20 a 40°C según que la Y del compuesto sea CN, $-CN$ y $-COOR_1$.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de derivados metabenzóilicos del ácido fenilpropiónico, que corresponden a la fórmula siguiente:

25.



en la cual A es $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_1$ y R_1 es un alcoilo de 1 a 3 átomos de carbono.

5. Se conocen bien la estructura y las aplicaciones de los compuestos de fórmula (I), pero también es sabido que se preparan con dificultad.

10. Efectivamente, es prácticamente imposible la metilación directa del derivado metabenzofílico del nitrilo fenilacético o del éster fenilacético (el ácido se obtiene siempre en una segunda fase por hidrólisis de estos últimos compuestos), mediante la ayuda de agentes metilantes conocidos en presencia de agentes de condensación muy enérgicos, como la sodamida, en el sentido de que los agentes de metilación atacan el grupo benzilo y además hacen que la reacción de metilación sea difícilmente controlable con la formación simultánea de gran cantidad del derivado dimetilico.

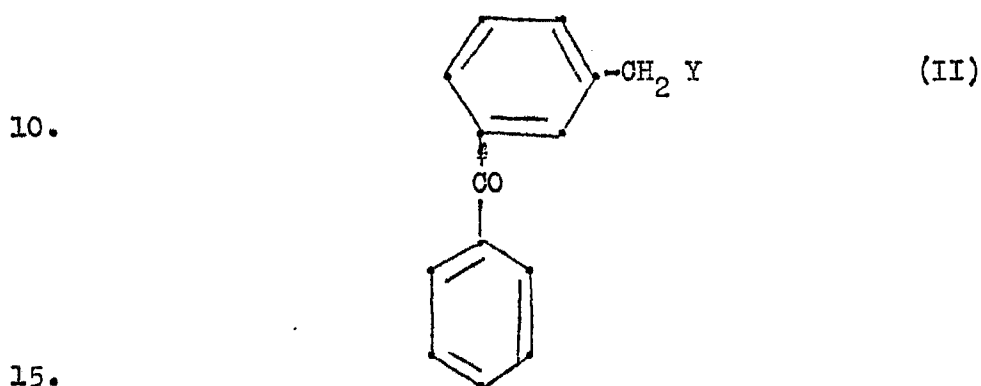
15. Para que sea posible la reacción, es necesario transformar el derivado fenilacético (nitrilo o éster) en un mono-éster o di-éster del derivado fenilmalónico que se puede metilar fácil y selectivamente en presencia de agentes condensantes, como los alcoholatos de sodio, y de agentes metilantes, sometiendo seguidamente el compuesto obtenido a una descarboxilación e hidrólisis. Se puede observar como el procedimiento que, después de todo, es el único factible hasta hoy día, es evidentemente complejo por comprender diversas fases que se desarrollan bajo condiciones operatorias diferentes. Ahora bien, se ha encontrado un nuevo procedimiento que es objeto de la presente invención, que permite la preparación de los compuestos de fórmula (I) el cual reúne las ventajas debidas a una extraordinaria sencillez,

20.

25.

un número limitado de fases de fabricación, empleo de reactivos menos caros e inertes frente al grupo benzilo y, finalmente, con un rendimiento elevado de producto útil.

5. El nuevo procedimiento consiste esencialmente en monometilar directamente los compuestos que corresponden a la fórmula general que se indica a continuación:



20. en la que Y es -CN o bien -COOR₁ y R₁ es un alcoilo de 1 a 3 átomos de carbono, con agentes metilantes en presencia de NaOH acuoso y catalizadores elegidos entre el grupo constituido por las sales de tetra-alcoilfosfonio, tetra-alcoilarsonio, tetra-alcoilamonio, tetra-arilfosfonio y tetra-arilarsonio, así como las sales mixtas alcoil-arilo de fosfonio y arsonio.

25. Pueden utilizarse como agentes metilantes los halogenuros metílicos, sulfato de dimetilo y sulfonatos metílicos. El sodio empleado es NaOH acuoso al 50%.

La reacción se puede realizar en presencia de un disolvente inerte, como piridina o tetrahidrofureno.

Puede hidrolizarse el nitrilo o el éster metabenzoil-fenilpropiónico así obtenido, dando su ácido corres-

pendiente. A continuación se describirá detalladamente el procedimiento con una referencia particular a la metilación del nitrilo y éster respectivamente.

5. Referente a la metilación del nitrilo metabenzoil-fenilacético, las condiciones de la reacción son sumamente críticas y varían con el catalizador empleado.

10. Con catalizadores compuestos de sales de alcoilo cuaternarias de amonio, fosfonio y arsonio, la reacción debe llevarse a cabo a temperaturas inferiores a los 5°C y con una cantidad estequiométrica del agente metilante. A la temperatura ambiente o empleando cantidades del agente metilante mayores que la estequiométrica, se forma una gran cantidad del derivado dimetilico que puede llegar a ser el producto principal de la reacción, en presencia de un exceso del agente metilante.

15. Cuando se utilizan catalizadores constituidos por sales de arilo o triarilalcoilo cuaternarias (alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono) de fosfonio y arsonio, puede mantenerse la temperatura entre 5 y 20°C, siempre que se emplee una cantidad estequiométrica del agente metilante, sin embargo, debe triplicarse el tiempo de la reacción en relación con el caso precedente.

20. La hidrólisis posterior ácida o alcalina, produce el ácido correspondiente con un rendimiento casi cuantitativo.

25. Operando en estas condiciones, se obtienen a partir del nitrilo, unos rendimientos o transformaciones de metilación alrededor del 97 a 99%, no siendo la cantidad del derivado dimetilico mayor que el 20%. La separación del

dimetil-nitrilo tiene lugar mediante la formación de la sal sódica del derivado monometílico y una extracción selectiva con ayuda de mezclas de disolventes. De esta manera, se puede obtener nuevamente el derivado monometílico por medio de una

5. acidificación adecuada de la sal sódica con ácido acético diluido. Se eliminan completamente por cristalización los pequeños indicios de los derivados dimetílicos y derivados no metilados, después de la hidrólisis del nitrilo.

Se metila el éster con los mismos catalizadores mencionados antes para el nitrilo, en fase doble con NaOH acuoso al 50% y un exceso del agente metilante, a una temperatura de 20 a 40°C.

10.

La metilación progresa muy difícilmente cuando se usa el éster como producto inicial, a causa de que en las

15. condiciones de metilación se produce una hidrólisis concomitante del grupo éster y el ácido que se forma tiende a pasar a la fase acuosa, no interviniendo en la metilación.

Para obtener una buena transformación o rendimiento, es preciso hidrolizar totalmente la mezcla final, transformar el ácido en éster metílico y metilarlo de nuevo en

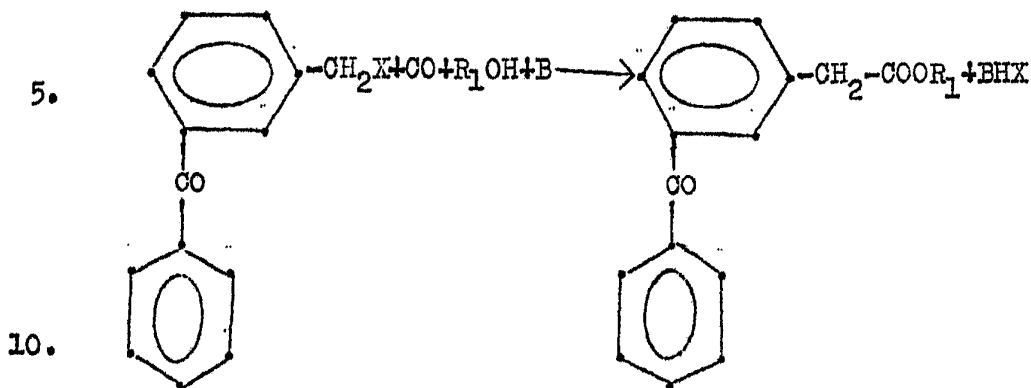
20. fase doble.

Si bien la reacción que parte del éster da rendimientos muy bajos y necesita un procedimiento más completo, presenta sin embargo la ventaja de poderse utilizar un producto inicial que es posible preparar de una manera muy cómoda y económica, sin tener que emplear cianuros o el ácido cianhídrico.

25.

Consiste esencialmente en hacer reaccionar un halogenuro de benzoilo en presencia de catalizadores adecuados.

dos, de acuerdo con la ecuación siguiente:



en las que X es Cl, Br o I; R₁ un alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono y B un aceptor de ácidos halogenados.

15. Se emplea preferentemente como producto inicial el bromuro de bencilo cuya preparación es fácil.

Las aminas terciarias, carbonato cálcico y bases parecidas son muy aconsejables como aceptores de ácidos halogenados.

20. Se eligen los catalizadores entre el grupo constituido por los complejos cerivalentes de metales de transición, por ejemplo y sobre todo, octacarbonilo de cobalto, carbonilo de níquel, carbonilo de hierro, tetracisfosfino de paladio y dicarbonildifosfino de níquel. Se pueden añadir estos catalizadores como tales a la mezcla reaccional

25. o pueden prepararse "in situ" a partir de sales metálicas como yoduro o cloruro de cobalto, cloruro de níquel, cloruro de bis-trifenilfosfino-paladio, etc. y substancias reductoras como los hidruros alcalinos, borohidruro de sodio, hidrazina, potasa alcohólica, metales finamente divi-

cidos, particularmente zinc, magnesio, hierro en polvo y aleaciones de hierro-manganeso.

La temperatura de la reacción depende del catalizador empleado. Se opera a una temperatura de 50 a 70°C

5. aproximadamente con los complejos de carbonilo de níquel y cobalto, se trabaja a una temperatura alrededor de 90°C con carbonilo de níquel, y es necesario operar a una temperatura comprendida entre 80 y 100°C con los complejos fosfínicos del paladio.

10. El éster formado se separa de la mezcla reaccional mediante una sencilla extracción y evaporación del disolvente.

Se indican a continuación algunos ejemplos a fin de subrayar todavía más el principio de esta invención, sin limitarla de ningún modo.

- 15.

Ejemplo 1

Se disuelven 80 g de 3-bromometil-benzofenona en una mezcla de alcohol etílico (100 cm³) y tetrahidrofurano (100 cm³). Se añaden 70 g de NaCN disuelto en una cantidad

20. mínima de agua, se calienta a reflujo durante seis horas, se evapora el disolvente y se trata el residuo con una mezcla compuesta de 200 cm³ de agua y 600 cm³ de cloroformo.

25. Se separa la capa cloroformica que se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el exceso de disolvente al vacío (20 mm Hg) hasta obtener un pequeño volumen.

Se destila el residuo oleoso bajo un vacío intenso (0,1 mm Hg) y se separan 52 g de una fracción que pasa entre 200 y 215°C; la fracción separada es un aceite que, en ocasiones, puede cristalizar en forma de un sólido blan-

- co que tiene un punto de fusión muy bajo y que en el análisis ^1H NMR (NMR = espectro de resonancia magnética nuclear), está constituido principalmente por 3-benzoil-fenilacetoni-trilo (pureza superior al 98%). Se disuelven 30 g del 3-ben-zoil-fenilacetoni-trilo en 150 cm^3 de tetrahidrofurano a los que se añaden 100 cm^3 de NaOH al 50% y 6,8 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se calienta con fuerte agitación a una temperatura de 6 a 7 $^{\circ}\text{C}$ y se adicionan lentamente, en el transcurso de 12 horas, unos 17,6 g de yoduro de metilo disuelto en 50 cm^3 de tetrahidrofurano. Se deja de agitar al final de la adición. Se separa la capa orgánica mediante la adición de 150 cm^3 de benceno, se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío con lo cual se obtiene un aceite. Se disuelve el aceite obtenido en una cantidad mínima de benceno al cual se añaden 3,3 g de NaOH, o bien en metanol anhidro al que se agregan 7,3 g de metanolato sódico. Se obtiene una solución, se evapora el disolvente a sequedad quedando al final un residuo, Se extrae este residuo con un extractor en continuo y con 200 cm^3 de una mezcla benceno-hexano (1/2). Se evapora el extracto y se vuelve a introducir en 100 cm^3 de ácido acético al 10%, extrayéndose nuevamente con 200 cm^3 de benceno. Se seca y evapora finalmente el extracto bencénico hasta obtener un aceite que contiene del 95 al 96% del derivado monometílico, demostrado por medio del ^1H NMR.
5. zoil-fenilacetoni-trilo en 150 cm^3 de tetrahidrofurano a los que se añaden 100 cm^3 de NaOH al 50% y 6,8 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se calienta con fuerte agitación a una temperatura de 6 a 7 $^{\circ}\text{C}$ y se adicionan lentamente, en el transcurso de 12 horas, unos 17,6 g de yoduro de metilo disuelto en 50 cm^3 de tetrahidrofurano. Se deja de agitar al final de la adición. Se separa la capa orgánica mediante la adición de 150 cm^3 de benceno, se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío con lo cual se obtiene un aceite. Se disuelve el aceite obtenido en una cantidad mínima de benceno al cual se añaden 3,3 g de NaOH, o bien en metanol anhidro al que se agregan 7,3 g de metanolato sódico. Se obtiene una solución, se evapora el disolvente a sequedad quedando al final un residuo, Se extrae este residuo con un extractor en continuo y con 200 cm^3 de una mezcla benceno-hexano (1/2). Se evapora el extracto y se vuelve a introducir en 100 cm^3 de ácido acético al 10%, extrayéndose nuevamente con 200 cm^3 de benceno. Se seca y evapora finalmente el extracto bencénico hasta obtener un aceite que contiene del 95 al 96% del derivado monometílico, demostrado por medio del ^1H NMR.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Se adicionan a este aceite 50 cm^3 de una solución acuosa de NaOH y 50 cm^3 de metanol. Se hierve suavemente durante 24 horas hasta obtener una solución en caliente y después se elimina el metanol bajo el vacío, se añaden 100

cm³ de agua y se acidifica con H₂SO₄ al 50%.

El aceite que se separa es extraído con benceno, la solución bencénica se extrae con NaOH acuoso y se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico concentrado.

5. Se separa un producto semioleoso que es extraído con una cantidad mínima de benceno. Se forma un precipitado blanco al adicionar éter de petróleo, a partir de la solución bencénica seca. Se obtienen 20 g del ácido alfa-metabenzoil-fenilpropiónico en forma de producto blanco cristalino cuyo punto de fusión se encuentra entre 92 y 94°C, mediante cristalizaciones en una mezcla de benceno-éter de petróleo, repetidas dos o tres veces.
- 10.

Ejemplo 2

15. Se disuelven 30 g de 3-benzoil-fenilacetónitrilo, preparados como se ha descrito en el ejemplo 1, en 200 cm³ de tetrahidrofurano, a los que se han añadido 50 cm³ de NaOH del 50% y 2,5 g de yoduro de trifenilmetilfosfonio. Se calienta, agitando fuertemente, a una temperatura de 20°C aproximadamente y se adicionan, gota a gota, durante 10 horas, 16,8 g de yoduro de metilo. Se para la agitación y se agregan 200 cm³ de benceno, se diluye la capa acuosa con 100 cm³ de agua, se separa la capa orgánica, se lava la misma con agua y se destila el exceso de benceno al vacío hasta obtener un pequeño volumen.
- 20.

25. El residuo oleoso, sometido al análisis ¹H NMR, se compone del 92% de alfa-metabenzoil-fenilpropionitrilo y 8% de alfa-metabenzoil-fenilisibutironitrilo.

Se purifica e hidroliza este producto en ácido alfa-metabenzoil-fenilpropiónico, tal como se ha descrito

en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

5. Se mezclan 82 gramos de 3-bromometilbenzofenona con 63 gramos de trinormalbutilamina, 30 g de alcohol n-butílico y 0,50 g de $\text{cis-Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2 \text{Cl}_2$.
10. Se vierte la mezcla en un matraz de 250 cm³ provisto de refrigerante, agitador y tubo de inmersión para gases, y se hace burbujear el CO, manteniendo la temperatura a 100°C durante 55 horas. Se enfría la mezcla reaccional, una vez que ha transcurrido este período, se diluye con éter dietílico y se extrae varias veces con HCl 1/1, después con H₂O, Na₂CO₃ al 10% y finalmente con más agua.
15. Se separa la fase orgánica, se quita el agua a la misma y se evapora el disolvente al vacío hasta obtener un residuo oleoso constituido por el éster butílico del ácido alfa-metabenzoil-fenilacético.
20. Se disuelve el éster butílico en metanol anhidro y se transforma en éster metílico mediante cualquier catalizador conocido de transesterificación.
25. Se purifica dicho éster por destilación sometido a un vacío intenso (0,1 mm Hg a 200-210°C) y se obtiene el mismo en forma de aceite que cristaliza lentamente, dando un producto blanco cremoso cuyo punto de fusión es de 95 a 96°C (73 g).
- Se disuelven 20 g de éster metílico del ácido metabenzoil-fenilacético en 100 cm³ de tetrahidrofurano y se añaden a la solución 70 cm³ de NaOH al 50% y 2 g de bromuro de tetrabutilamonio.
- Se mantiene la temperatura a 20°C y se agregan

20 g de yoduro de metilo, se sigue agitando durante unas tres horas, después se diluye con 50 cm³ de agua y se eleva la temperatura a 50°C durante una hora.

5. Se añaden 100 cm³ de benceno y se separan las dos fases. La fase acuosa, diluida hasta 200 cm³, es acidificada con HCl concentrado, separándose un aceite blanco que se extrae con tetracloruro de carbono.

10. El espectro ¹H de resonancia magnética nuclear (NMR) de esta solución demuestra que contiene una mezcla de ácidos formada por un 22% de ácido alfa-metabenzoil-fenilpropiónico y un 78% de ácido alfa-metabenzoil-fenilacético.

15. Se transforma la mezcla de ácidos en mezcla de ésteres metílicos mediante la adición de una solución etérea de diazometano o bien por medio de la eliminación del tetracloruro de carbono y nuevo tratamiento con metanol anhidro y Cl H gaseoso.

20. Se somete de nuevo la mezcla de ésteres metílicos a una metilación en condiciones parecidas a las descritas anteriormente y la solución de ácidos obtenida, sometida al análisis ¹H NMR, señala un contenido del 36% de ácido alfa-metabenzoil-fenilpropiónico y un 64% de ácido alfa-metabenzoil-fenilacético.

25. Repitiendo tres veces las operaciones de esterificación y metilación con la ayuda de agentes metilantes y por cristalización en benceno-éter de petróleo, se obtienen 6,1 g de ácido alfa-metabenzoil-fenilpropiónico (punto de fusión 92-94°C) con un rendimiento del 62%.

Ejemplo 4.

Se introducen 3 g de Co Cl₂·6H₂O, 0,1 g de

Na_2S , 0,3 g de tiosulfato sódico y 50 cm^3 de metanol, en un matraz de 500 cm^3 provisto de agitador, embudo para carga de líquido, embudo para carga de sólido, otro agitador y un refrigerante. Se inicia la agitación y se añaden, en una atmósfera de CO, alrededor de 2 g de una aleación hierro-manganeso (Mn 80%) en polvo muy fino.

5.

Se prolonga la absorción de CO durante tres horas.

Se adicionan a la suspensión metanólica así obtenida, 100 cm^3 de metanol y 70 cm^3 de agua, después 80 g de bromuro de metabenzoil-bencilo en solución metanólica y 50 g aproximadamente de CaO ó MgO .

10.

Se mantiene la temperatura y se prosigue la agitación durante unas seis horas, después se agregan 400 cm^3 de agua y se destila el azeótropo metanol-agua.

15.

Se trata el residuo de la destilación con 70 cm^3 de HCl concentrado y 300 cm^3 de cloroformo.

Se evapora la fase orgánica a sequedad y el residuo se recristaliza en benceno-éter de petróleo dando ácido metabenzoil-fenilacético (punto de fusión 110 a 114°C).

20.

Se trata este producto con 300 cm^3 de metanol anhidro saturado de Cl H gaseoso y se mantiene en reposo la solución anhidra durante 10 horas.

25.

Se eliminan al vacío (50 mm Hg) el disolvente junto con el Cl H y se destila el residuo bajo un vacío intenso (0,1 mm Hg), obteniéndose 70,5 g del éster metílico del ácido metabenzoilfenilacético (punto de fusión de 95°C).

El éster metílico, producido de esta manera se metila y posteriormente se hidroliza en ácido alfa-meta-

benzoil-fenilpropiónico, exactamente igual que se ha descrito en el ejemplo 3.

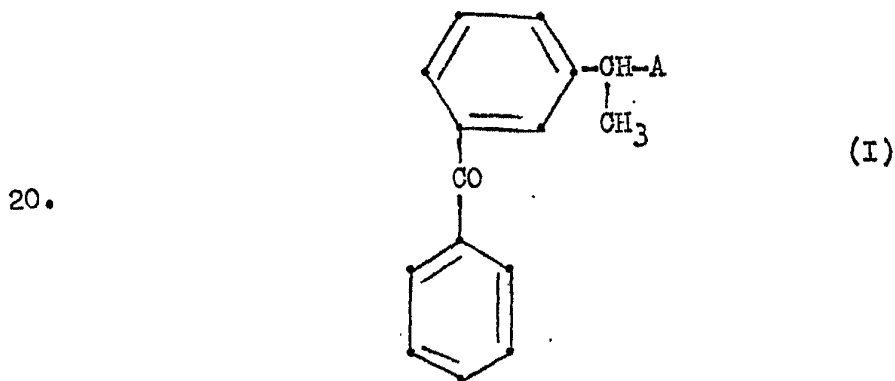
- Es evidente que pueden aportarse diversas y numerosas modificaciones a lo que se acaba de describir a título de ejemplo, sin que se separen del campo de la invención ni del alcance de esta memoria.

= . =

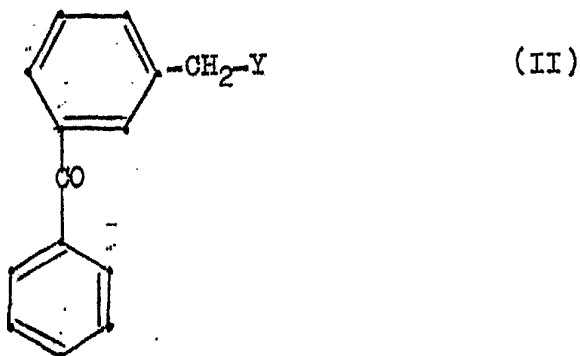
REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 68.770 A/75 del 8 de Julio de 1975.

15. 1.- Procedimiento de preparación de derivados del ácido alfa-fenilpropiónico, que corresponden a la fórmula



25. en la que A es $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_1$ y R_1 es un alcoilo de 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se metila un compuesto de la fórmula



10. en la cual Y es $-CN$, $-COOR_1$ y R_1 es un alcoilo de 1 a 3 átomos de carbono, con la ayuda de un agente metilante en presencia de NaOH acuoso y un catalizador elegido del grupo constituido por las sales de tetra-alcoilfosfonio, tetra-alcoilamonio, tetra-alcoilarsonio, tetra-arilfosfonio y tetra-arilarsonio, así como sales mixtas alcoil-arilo de fosfonio y arsonio, hidrolizándose eventualmente el producto obtenido.

20. 2.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque si en el compuesto (II) Y es CN , la metilación se realiza con catalizadores elegidos del grupo constituido por las sales de tetra-alcoilfosfonio, tetra-alcoilarsonio y tetra-alcoilamonio a una temperatura no superior a los $50^{\circ}C$ y con una cantidad estequiométrica del agente metilante.

25. 3.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque si en el compuesto (II) Y es $-CN$, se realiza la metilación con catalizadores elegidos del grupo constituido por sales triaril-alcoilo o arilo cuaternarias de fosfonio y arsonio, a una temperatura de 5 a $20^{\circ}C$ y con una cantidad estequiométrica del agente meti-

lante.

4.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuando en el compuesto (II) Y es $-COOR_1$, la metilación se realiza con un exceso de agente metilante, a una temperatura de 20 a 40°C.

5.- Procedimiento de preparación de derivados del ácido alfa-fenilpropiónico.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 Julio 1976

P. a.

P. N.

Firmado: JOSE L. MORA

mpc.