

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	450369	10 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	2, agosto, 1976	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Nuevo procedimiento para la obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico".		
71 SOLICITANTE (S)		
VALLES QUIMICA, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
ILISSA DE VALL (Barcelona), Carretera de Puigcerdá Km.24		
72 INVENTOR (ES)		
D.Giorgio Bruzzi y D.Francisco Javier Vila Pahí		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Pedro Sagrañes Ferrer, Agente Of. de la Prop. Ind. Barcelona- Rambla de Cataluña, 82		

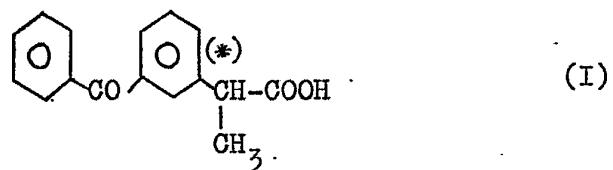
PATENTE DE INVENCION

Por "nuevo procedimiento para la obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico."

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico, cuya fórmula de estructura es:

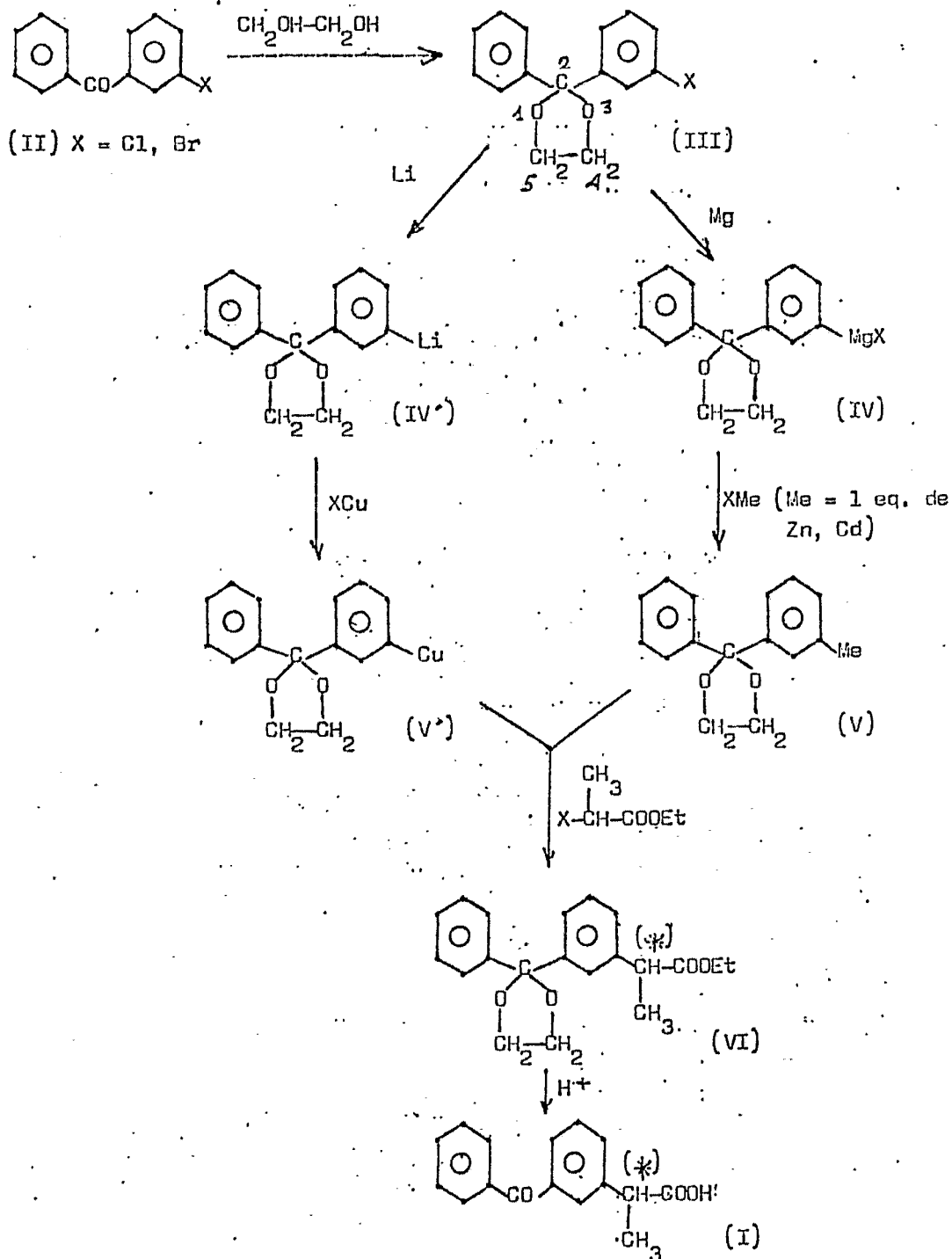


10 Las síntesis de este producto conocidas hasta la fecha se basan en la metilación de los correspondientes derivados fenilacéticos o en la desmetilación selectiva

de los correspondientes derivados bis-metilados.
Estos procedimientos presentan algunos inconvenientes:
En primer lugar, no conducen a productos puros ya que,
logicamente, contienen siempre como impurezas los ya
5 citados homólogos acético (no metilado), y bis-meti-
lado, difíciles de separar del producto base a causa
de la analogía de sus características físico-químicas.
De otra parte, las síntesis citadas transcurren a través
de intermedios de difícil manipulación debido a su
10 peculiar agresividad y toxicidad.

El objeto de la presente Patente de Invención
se refiere a un procedimiento de síntesis que obvia
todas estas dificultades y que transcurre a través de
nuevos intermediarios que permiten la obtención indus-
15 trial del producto en forma sencilla.

Dicho proceso de síntesis queda resumido
en el siguiente esquema:



Se parte de la 3-halofenona (II), que, en una primera fase, se convierte en el correspondiente 2-fenil-2-(3'-halo-fenil)-1,3-dioxolano (III) mediante reacción con etilenglicol.

Los intermedios (III) (X = Cl, Br) son productos nuevos.

En una segunda fase del proceso, se transforma el intermedio (III) en el 2-fenil-2-[2'-(3'-fenil)-propionato de etilo]-1,3-dioxolano (VI) a través de la formación de los intermedios organometálicos no aislados IV ó IV' y V ó V' y posterior reacción de estos últimos con alfa-halo-propionato de etilo. Para esta transformación (III → VI) existen distintas vías optativas de mecánica reaccional idéntica, tal como queda indicado en el esquema precedente y tal como se especifica en los ejemplos ilustrativos que seguirán. El intermedio VI es también un producto nuevo.

Finalmente, en una tercera y última fase del proceso, se somete a hidrólisis ácida el producto VI para obtener el producto deseado [ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico].

Observese que el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico posee en su molécula un carbono asimétrico (señalado (*)) en las fórmulas. Esto significa que el producto objeto de la presente invención existe en forma racémica y en forma de cada uno de sus dos antípodas ópticos D y L. Como complemento del proceso patentado cabe, pues, efectuar una operación adicional de separación de formas isómeras mediante aplicación de los procedimientos habituales de separación de antípodas ópticos, de modo que constituye igual-

mente objeto de la presente invención tanto la obtención de la forma racémica como la obtención de las formas activas del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico.

5 El siguiente ejemplo es ilustrativo pero no limitativo del objeto de la presente Patente de Invención.

Obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico.

Fase 1.- Obtención de 2-fenil-2-(3'-halo-fenil)-1,3-dioxolano.

10 a) Una mezcla de 40 g de 3-bromo-benzofenona (Ann. 264, 170 (1891)), 60 ml de etilenglicol y una traza de ácido p-toluensulfónico en 700 ml de benceno, se calienta a reflujo durante 24 horas, separando azeotrópicamente el agua formada mediante un dispositivo Dean-Stark. Se lava la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato
15 sódico y luego con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y el aceite residual se destila a vacío. Se obtienen 44 g (rendimiento: 95%) de 2-fenil-2(3'-bromo-fenil)-1,3-dioxolano, que destila a 143°-146° C a 2 mm de Hg

20 b) Como alternativa puede sustituirse la 3-bromo benzofenona por la 3-cloro-benzofenona (Ber. 24, 57 (1891)). Se obtienen, siguiendo la misma técnica, 46 g (rendimiento: 95%) de 2-fenil-2(3'-cloro-fenil)-1,3-dioxolano que destila a 150°-154° C a 2mm Hg.

Fase 2.- Obtención del 2-fenil-2-[2'-(3'-fenil)-propionato de etilo]-1,3-dioxolano.

5 a) Una solución de 122,1 g (0,4 mols) de 2-fenil-2-(3'-bromo-fenil)-1,3-dioxolano en 300 ml de benceno anhidro se gotea con agitación sobre 12 g (0,5 mols) de magnesio en virutas suspendido en 200 ml de benceno a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Terminada la adición, se añade a la solución 31,4 (0,2 mols) de cloruro de cinc anhidro. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se
10 añade a la solución del di-aril-cinc formado 99,6 (0,5 mols) de 2-bromo-propionato de etilo disuelto en 100 ml de benceno y se continúa agitando unas 15 horas a 50-60° C. Se vierte el producto de reacción sobre 1750 ml de ácido clorhídrico 1,5 N, se añaden 700 ml de cloruro de metileno, se filtra y se separa la fase orgánica. Se extrae dos veces con
15 350 ml de cloruro de metileno, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del solvente se obtienen 104 g (80%) de 2-fenil-2-[2'-(3'-fenil)propionato de etilo]-1,3-
20 -dioxolano. El producto posee un punto de ebullición de 142°-145° a 0,01 mm de Hg y un índice de refracción de 1,5432 (26°).

b) Como alternativa, puede seguirse la siguiente técnica. A una suspensión de 14 g (2 mols) de litio metal en
25 1000 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade lentamente una solución de 258,4 g (0,85 mols) de 2-fenil-2-(3'-bromofenil)-1,3-dioxolano en 1000 ml de tetrahidrofurano anhidro. Cuando

ha reaccionado una buena parte del litio, se añaden 160 g (1,1 mols) de bromuro cuproso y se agitan a temperatura ambiente durante una hora. Por destilación a vacío del solvente se obtiene el derivado di-aril-cuproso crudo al que se añade una solución de 180 g (0,9 mols) de 2-bromopropionato de etilo en 600 ml de dimetilformamida y se calienta a 40^o C durante 24 horas. Por destilación a vacío del solvente se obtienen 210 g (rendimiento: 75%) del producto.

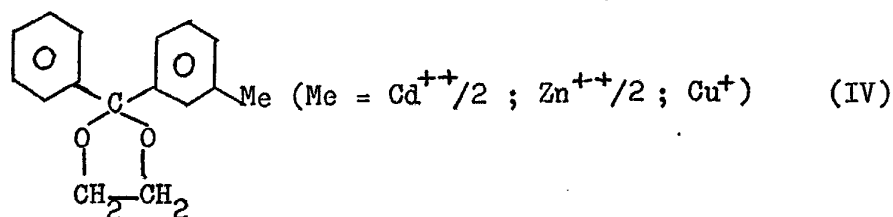
10 c) Como otra alternativa, puede transformarse el producto III en el producto VI del siguiente modo: A una suspensión de 25 g (1 mol) de virutas de magnesio en 1000 ml de tetrahidrofurano anhidro calentada a reflujo, se añade lentamente una solución de 219,7 g (0,85 mols) de 2-fenil-
15 -2-(3'-cloro-fenil)-1,3-dioxolano en 2500 ml de tetrahidrofurano. Terminada la adición, se añaden 200 g (1,1 mols) de cloruro de cadmio y se calienta a reflujo unos 10 minutos. Se obtiene una solución de di-aril-cadmio que puede ser separado por los procedimientos convencionales pero
20 que resulta más conveniente proceder directamente a la adición a la mezcla de reacción de 180 g (0,9 mols) de 2-bromopropionato de etilo disueltos en 250 ml de tetrahidrofurano. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se ha completado y el producto puede
25 ser aislado o bien hidrolizado directamente. Se obtienen 210 g (rendimiento: 75%) del ester (VI)

Fase 3.- Obtención del producto final.

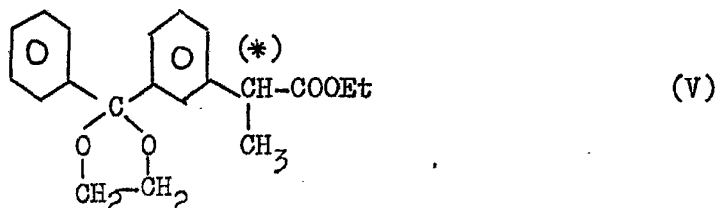
326 g (1 mol) de 2-fenil-2[2''-(3'-fenil)propio-
nato de etilo]-1,3-dioxolano se llevan a reflujo 8 horas
con una mezcla de 1000 ml de ácido acético y 1000 ml de
5 ácido clorhídrico concentrados. Al final de la reacción,
se añaden 3 litros de agua y el aceite separado se extrae
con éter etílico. La fase etérea se extrae con hidróxido
sódico 1 N para eliminar las impurezas neutras y luego se
acidifica hasta pH = 1 con ácido clorhídrico. El producto
10 obtenido se cristaliza en una mezcla de eter de petróleo/
benceno. Se obtienen 216 g (rendimiento: 85%) de ácido
D, L-2-(3-benzoil-fenil)-propiónico de punto de fusión
92º-94º C.

En la ejecución práctica del objeto de la pre-
15 sente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles
no afecten a su propia esencialidad.

fórmula XMe (donde X representa halógeno y Me representa un equivalente de Cinc, Cadmio o Cobre cuproso) para formar el complejo:



5 que inmediatamente se trata con 2-halo-propionato de etilo para formar el segundo intermedio:



y c) Fase 3 - Hidrolisis ácida del segundo intermedio (V) para obtener el producto final (I)

10 2.- Nuevo procedimiento para la obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico según 1, caracterizado porque, si es conveniente, se desdobra en sus isómeros ópticos, utilizando procedimientos conocidos, la mezcla racémica obtenida según la reivindicación anterior

3.- NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DEL ACIDO 2-(3-BENZOIL-FENIL)-PROPIONICO.

Consta la presente Memoria de once hojas folia-
das y mecanografiadas por una sola cara.

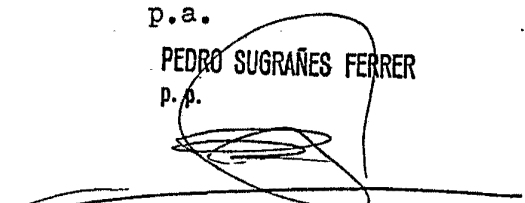
Madrid, 2, agosto de 1976

VALLES QUIMICA, S.A.

p.a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

p.p.



Fdo. Pedro Sugrañes Moliné