

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	452	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		452500	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	53 PAIS
51 NUMERO	
52 FECHA	
Int Cl. ⁴ C07C 63/33	

54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

57 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO 2-(3-BENZOIL-FENIL)-PROPIONICO"

71 SOLICITANTE (S)

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Gran Via Carlos III, 94 - BARCELONA

72 INVENTOR (ES)

D. Carlos Ferrer Salat y Dr. Pedro Axerio Agnesetti

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

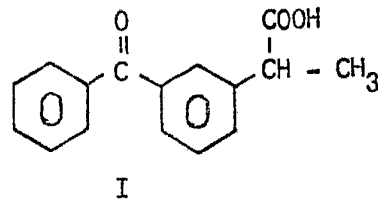
PASCUAL CIVANTO CANTO



26 JUL. 1977

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

5

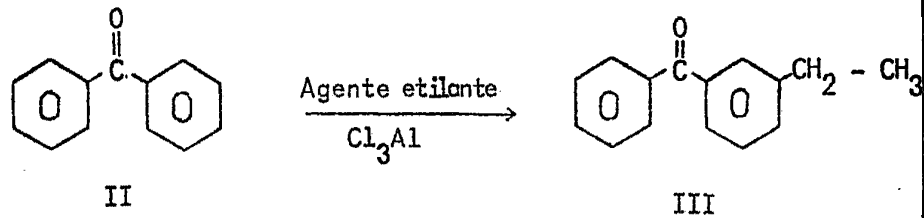


El ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico se emplea con éxito - como analgésico y antiinflamatorio y particularmente en el tratamiento de las afecciones reumáticas.

10

Según la presente invención, el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I) puede obtenerse a partir de la benzofenona (II), tratándola con un agente etilante, tal como el sulfato de dietilo, el bromuro o el yoduro de etilo, en presencia de tricloruro de aluminio, con lo que se obtiene la 3-etil-benzofenona (III):

15

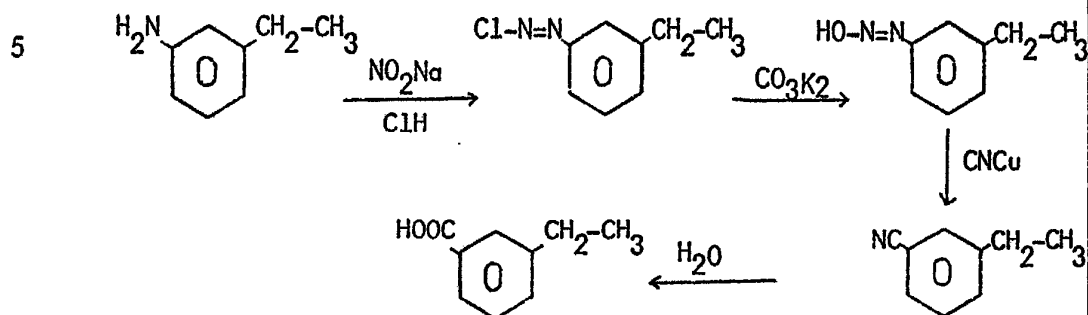


20

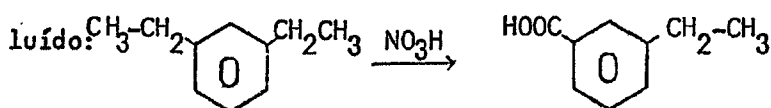
Para que la reacción se produzca adecuadamente es necesario trabajar con un exceso de benzofenona, respecto del agente etilante, para evitar la etilación de las posiciones 3 y 3' de la benzofenona. La benzofenona no transformada no interfiere en las reacciones sucesivas, dado que éstas se producen solamente sobre la cadena alifática. Este procedimiento de obtención de III tiene la ventaja de que parte de la benzofenona (II), compuesto asequible

25

comercialmente a muy bajo precio, en tanto que la obtención a partir del cloruro del ácido 3-etil-benzoico y benceno (Friedel - Crafts) es más complejo ya que requiere previamente la preparación del ácido 3-etil-benzoico por la reacción de Sandmeyer:

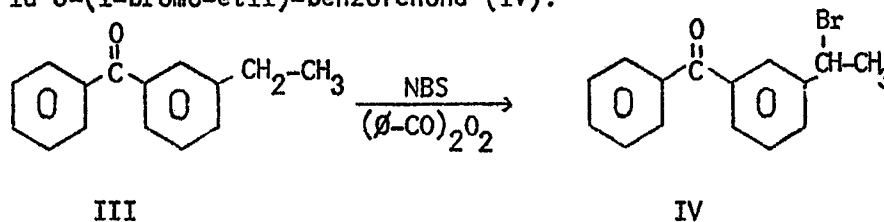


10 o bien por oxidación del 1,3-dietilbenceno con ácido nítrico diluido:



(Söllischer: B.15,1682, año 1882).

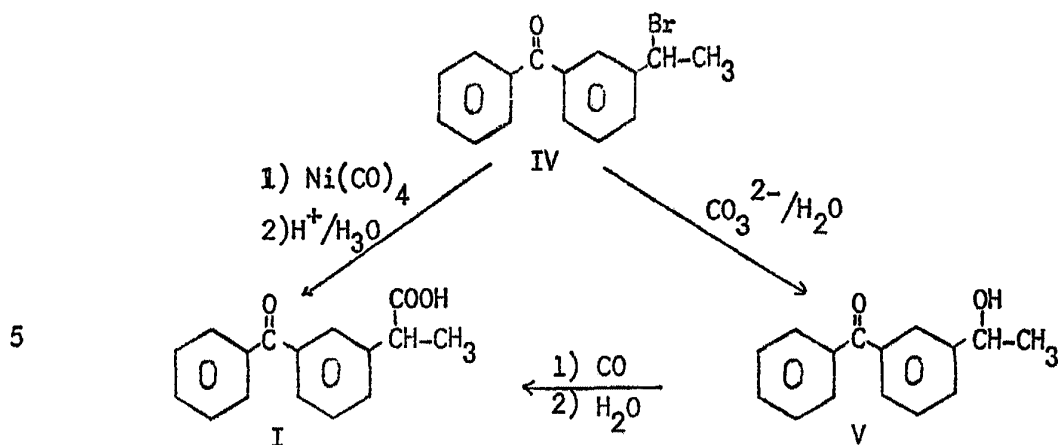
15 La 3-etil-benzofenona (III) se broma en la posición 1 del resto etílico con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un catalizador radicalar como el peróxido de benzoilo, con lo que se obtiene la 3-(1-bromo-etil)-benzofenona (IV):



25 Esta operación se efectúa en solución de un hidrocarburo clorado, tal como el tetracloruro de carbono, preferiblemente en atmósfera de un gas inerte, como por ejemplo el nitrógeno. La reacción no suele ser violenta. Se inicia a los 70°C y se completa en unas ocho horas a ebullición. Finalizada la reacción se filtra la -

succinimida y el filtrado se lleva a sequedad a presión reducida, quedando un aceite ligeramente amarillo, el cual es suficientemente puro como para ser empleado en las posteriores reacciones.

A partir de la 3-(1-bromo-etil)-benzofenona (IV), es posible obtener el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I) directamente con níquel-carbonilo empleando como disolvente un alcohol terciario, preferentemente t-butanol, en presencia de un alcóxido terciario alcalino como el t-butóxido potásico e hidrolizando "in situ" el éster formado con un ácido mineral u orgánico fuerte, o bien en dos operaciones consistiendo en la hidrólisis de IV en medio alcalino, preferentemente un carbonato alcalino o alcalino-térreo, en autoclave, a una temperatura alrededor de 120°C y ulterior tratamiento de la 3-(1-hidroxi-etil)-benzofenona (V) con monóxido de carbono, a una presión comprendida entre 100 y 700 atm., a una temperatura que varía de 75 a 100°C durante unas diez horas en medio alcohólico y en presencia de un catalizador radicalar como pudiera ser el cloruro de paladio, el tricloruro de rodio o mejor aún un compuesto de la siguiente fórmula: $(R_3P)_2PdCl_2$ donde R puede ser un grupo alquílico, cicloalquílico, arílico o arilalquílico, conteniendo el medio de la reacción una pequeña cantidad de un ácido mineral u orgánico, obteniéndose así el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I), previa hidrólisis por los métodos usuales del correspondiente éster formado. A continuación se esquematizan las reacciones detalladas en este párrafo:



A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención se describen varios ejemplos del camino a seguir para la obtención del compuesto descrito según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas, guardando los criterios adecuados de proporcionalidad.

EJEMPLO 1: Obtención de la 3-etil-benzofenona (III)

15 a) - 192 g de benzofenona recién destilada (118-122°C/0,5 mmHg) se mezclan con 365 g de tricloruro de aluminio anhidro y la mezcla resultante se calienta a 100-110°C. La reacción genera calor y se observa desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se agregan lentamente, bajo agitación, 80 g de sulfato de dietilo, manteniendo la temperatura entre 105 y 115°C. Cuando ya no se aprecia -

20 reacción, se vierte la masa reaccionante sobre 500 g de hielo machacado y 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se continúa agitando hasta que todo el hielo ha fundido y seguidamente se extrae con benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se neutraliza con solución de carbonato sódico y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del benceno se obtiene un re-

25

siduo que se destila hasta 130°C (0,5 mmHg), despreciándose el resto. El destilado se rectifica varias veces al vacío hasta que el análisis por cromatografía de gases revela solamente la presencia de 3-etil-benzofenona (III), con una pequeña cantidad de benzofenona (II).

b) - En un reactor de vidrio provisto de agitación mecánica, termómetro, embudo de llave con vástago que llega hasta el fondo del reactor, refrigerante de reflujo tipo Dimroth en cuyo serpentín circula una mezcla enfriada de etanol y anhídrido carbónico, se mezclan íntimamente 192 g de benzofenona recién destilada - (118-122°C/0,5 mmHg) y 365 g de tricloruro de aluminio anhidro. Se calienta la mezcla hasta 110°C. Se enfria hasta 80°C y se agrega lentamente a través del embudo de llave, durante 2 horas, 100 g de bromuro de etilo. Una vez agregado todo el bromuro de etilo, se eleva la temperatura hasta 110°C y se mantiene a esta temperatura hasta que no se observa desprendimiento de gases. Se vierte la masa reaccionante sobre 500 g de hielo machacado y 100 cc de ácido clorhídrico concentrado, procediéndose como en el apartado a).

EJEMPLO 2: Obtención de la 3-(1-bromo-etil)-benzofenona (IV)

42 g de 3-etilbenzofenona se disuelven en 240 cc de tetracloruro de carbono y se agregan 36 g de N-bromosuccinimida y 0,6 g de peróxido de benzoilo. Se calienta cuidadosamente con agitación hasta los 70°C, temperatura en que se inicia la reacción. Transcurrida 1 h ya no se aprecia formación de espuma y se calienta a

reflujo durante 8 h para terminar la reacción. Se deja enfriar y se filtra la succinimida formada, constatándose el final de la reacción porque la succinimida filtrada tiene un p.f. = 123-5°C (descrito: 125°C). El filtrado se evapora a sequedad, quedando un residuo que contiene el 95% de la proporción de bromo esperada y que permite su empleo en las siguientes reacciones sin purificación alguna.

EJEMPLO 3: Obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I) a partir directamente de la 3-(1-bromo-etil)-benzofenona (IV)

10 g de 3-(1-bromo-etil)-benzofenona (IV) se disuelven en 200 cc de alcohol tert-butílico en el cual se disolvió previamente 11 g de terbutilato potásico. Se agregan 50 g de níquel-carbonilo y se calienta 24 h a 60°C. Se evapora seguidamente el alcohol tert-butílico y el residuo se hierve a reflujo durante 4 h con ácido clorhídrico 6 N. Se diluye con igual volumen de agua, extrayendo con éter varias veces el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I). Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con agua y se extrae el ácido con una solución de 50 cc al 5% de hidróxido sódico. La solución alcalina se filtra sobre carbón y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico hasta azul al Congo. Precipita el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I) en forma de aceite que se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del éter queda un aceite que cristaliza con el tiempo, obtenién-

dose así el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I), p.f.= 94°C.

EJEMPLO 4: Obtención de la 3-(1-hidroxi-etil)-benzofenona (V)

20 g de 3-(1-bromo-etil)-benzofenona (IV) se suspenden en 200 cc de agua y se agregan 6,5 g de carbonato cálcico. Se calienta en vaso cerrado, en autoclave, a 120°C durante 6 h, obteniéndose un aceite que se extrae con benceno y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el benceno al vacío, obteniéndose así la 3-(1-hidroxi-etil)-benzofenona (V) suficientemente pura como para ser empleada en la siguiente reacción.

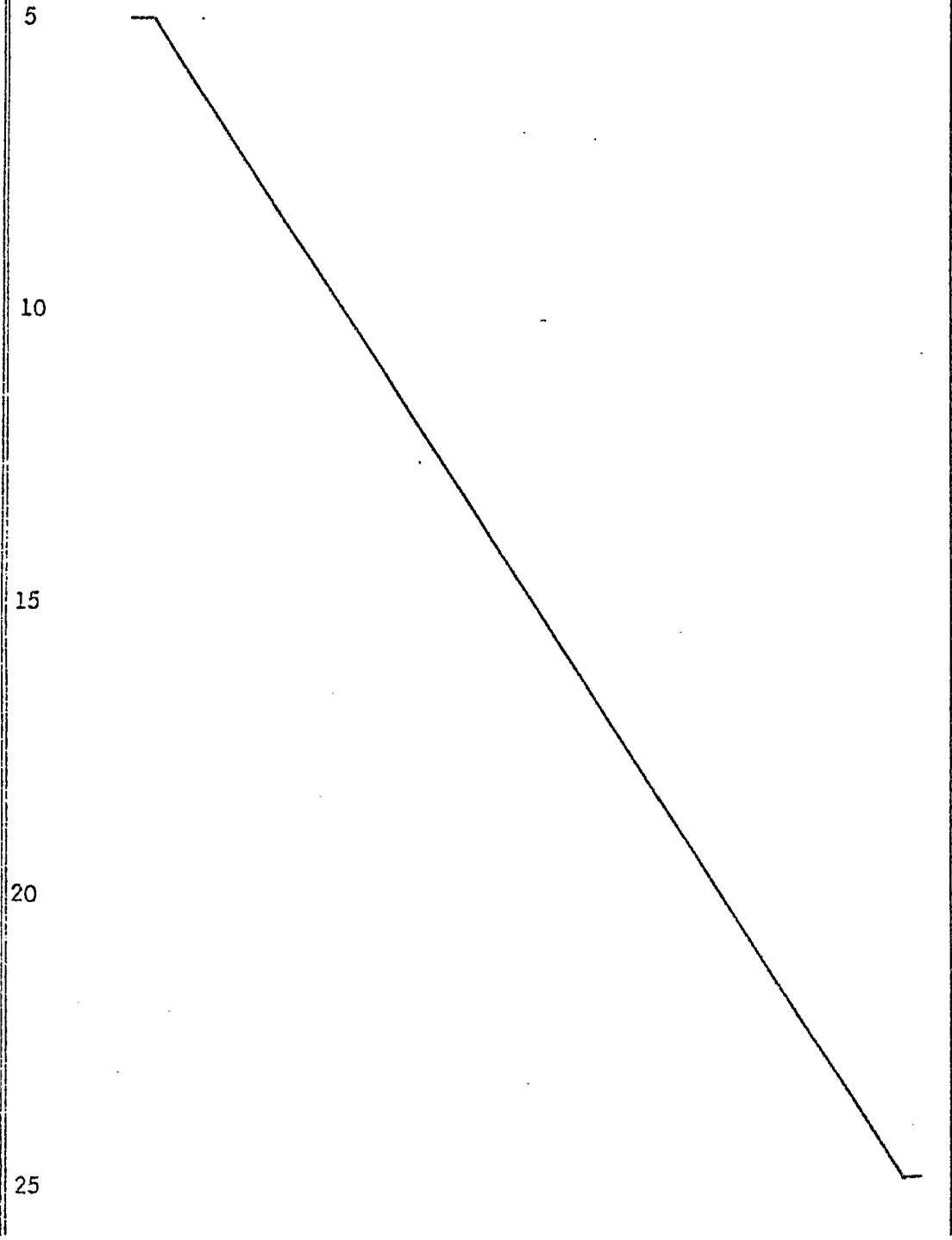
EJEMPLO 5: Obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I)

a partir de la 3-(1-hidroxi-etil)-benzofenona (V)

10 g de 3-(1-hidroxi-etil)-benzofenona (V) se disuelven en 50 cc de etanol absoluto que contiene aproximadamente 1,5% de cloruro de hidrógeno. Se agregan a la disolución 0,1 g de $(\text{CH}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$. Se calienta con monóxido de carbono, en autoclave, a una presión de 500 atm., manteniendo la temperatura a 90-95°C. Se abre el autoclave y la masa de reacción se hierve con ácido clorhídrico concentrado durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Se diluye con agua y se extrae tres veces con 100 cc de éter. Los extractos etéreos se reúnen, se lavan con agua y se procede a recuperar el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico (I) como en el Ejemplo 3.

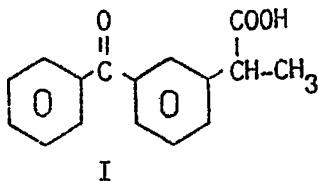
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a

las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

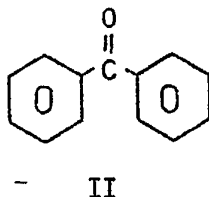


REIVINDICACIONES

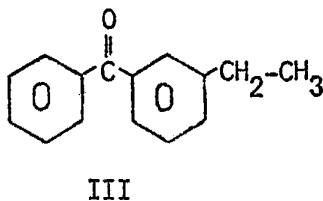
1^a) - Procedimiento de obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-
propiónico, de fórmula (I):



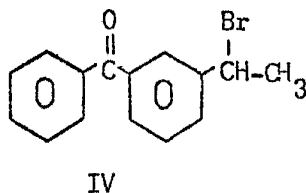
caracterizado por hacer reaccionar un exceso de benzofenona (II):



con un agente etilante tal como el sulfato de dietilo, el bromu-
ro o el yoduro de etilo, en presencia de tricloruro de aluminio,
con lo cual se obtiene la 3-etil-benzofenona (III):



la cual se broma con N-bromosuccinimida en presencia de un cata-
lizador radicalar como el peróxido de benzoilo, efectuándose la
reacción en solución de un hidrocarburo clorado, tal como el te-
tracloruro de carbono, preferiblemente en atmósfera de gas inerte
20 como por ejemplo el nitrógeno obteniéndose de este modo la 3-(1-
bromo-etil)-benzofenona (IV):

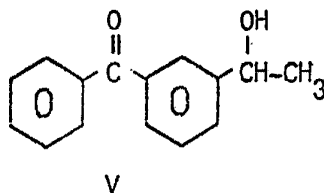


a partir de la que se obtiene I directamente con níquel-carbonilo empleando como disolvente un alcohol terciario, preferentemente t-butanol, en presencia de un alcóxido terciario como el terbutóxido potásico e hidrolizando "in situ" el correspondiente éster formado con un ácido mineral u orgánico fuerte, seguido de extrac-

5 ción y purificación según los métodos usuales.

2ª) - Procedimiento de obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico, según la Reivindicación 1ª, consistente en una variante de procedimiento que comprende la hidrólisis de IV en medio básico, preferentemente el proporcionado por un carbonato alcalino o alcalinotérreo a presión a una temperatura aproximada de

10 120°C, obteniéndose así la 3-(1-hidroxi-etil)-benzofenona (V):



que tratada con monóxido de carbono a una presión comprendida entre 100 y 700 atm., a una temperatura que varía de 75°C a 100°C en medio alcohólico y en presencia de un catalizador radicalar como pudiera ser el cloruro de paladio, el tricloruro de rodio o mejor

15 aún el compuesto de fórmula $(R_3P)_2PdCl_2$, donde R puede ser un grupo alquílico, cicloalquílico, arílico o arilalquílico, conteniendo el medio de la reacción una pequeña cantidad de un ácido mineral u orgánico, conduce al ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico

20 (I), previa hidrólisis del correspondiente éster formado, extracción y purificación según la Reivindicación 1ª.

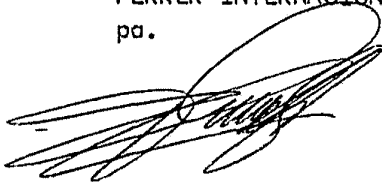
25

3ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO 2-(3-BENZOIL-FENIL)-
-PROPIONICO.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la
presente memoria que consta de once hojas mecanografiadas y folio
5 das por una sola cara.

Barcelona, 6 OCT. 1976

FERRER INTERNACIONAL, S.A.
pa.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be a stylized name, is written over the typed name of the company.

10

15

20

25