

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



28 ABR. 1978

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

ES

11

21

22

NUMERO

462452

FECHA DE PRESENTACION

17 SET. 1977

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la síntesis del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico".

71 SOLICITANTE (S) RICORVI, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BARCELONA- c/. Llusaá, 28

72 INVENTOR (ES)

D.Francisco Javier VILA PAHI

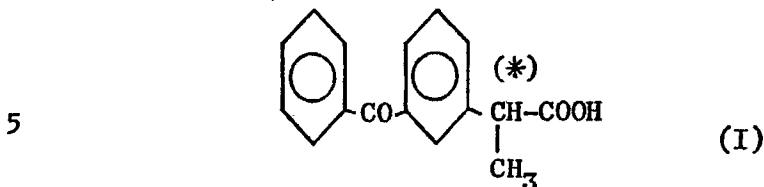
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D.Pedro SUGRAÑES MOLINE, Ag.Of.Prop-Ind.
BARCELONA- c/. Provenza, 304

MEMORIA DESCRIPTIVA

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



Las síntesis de este producto conocido 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, lógicamente, contienen siempre como impurezas los ya citados homólogos acético (no metilado) y bis-metilado, 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 peculiar agresividad y toxicidad.

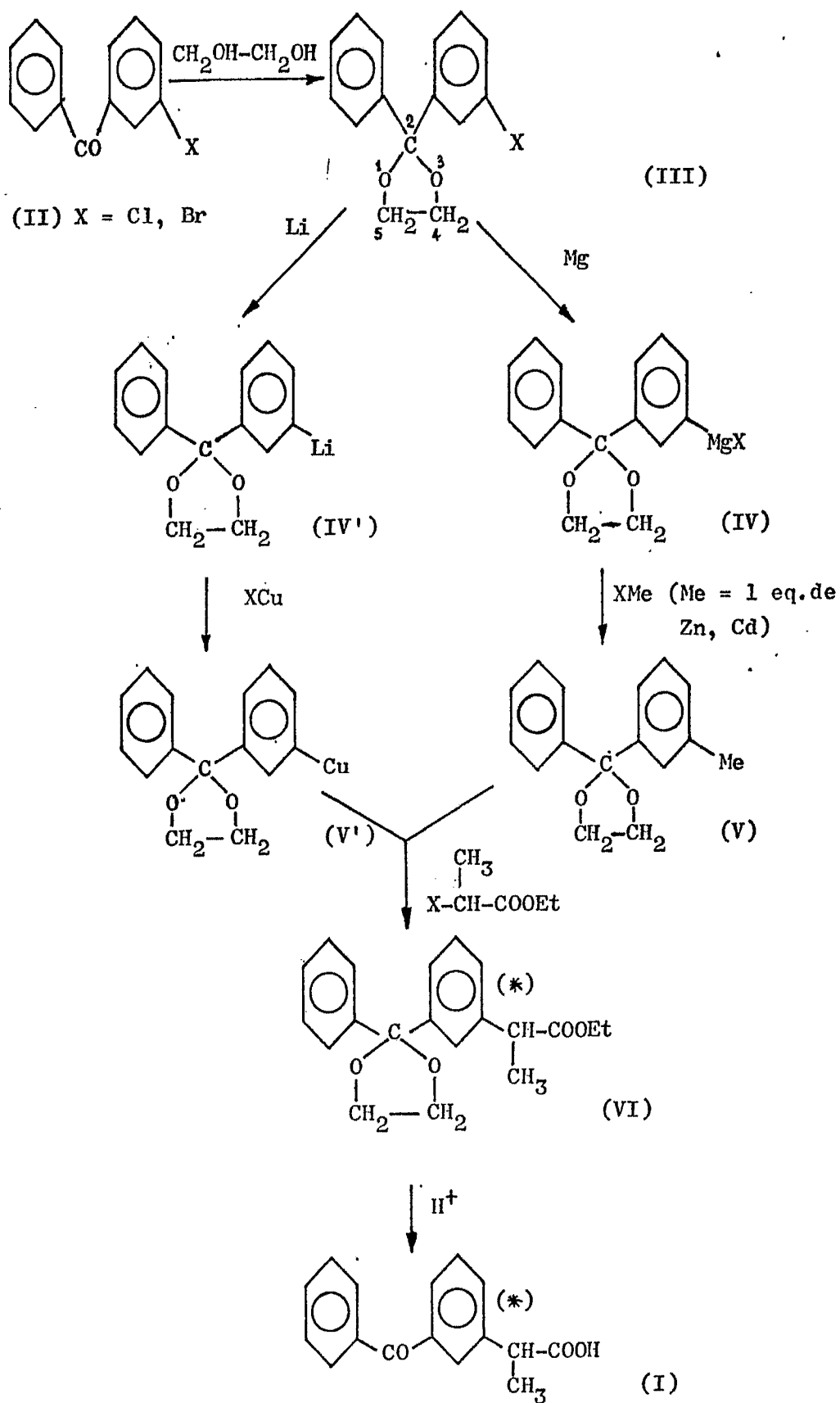
10

15

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 industrial del producto de forma sencilla.

20

Dicho proceso de síntesis queda resumido en el siguiente esquema:



Se parte de la 3-halo-benzofenona (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.

5 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 forma-
10 ción de los intermedios organometálicos no aislados IV ó IV' y V ó V' y posterior reacción de estos últimos con 2-halo-propionato de etilo. Para esta transformación (III → VI) existen distintas vías optativas de mecánica reaccional idéntica, tal como queda indicado en el esquema
15 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
20 el producto deseado o sea el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico.

Obsérvese que el ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico posee en su molécula un carbono asimétrico (señalado (*)) en las fórmulas. Esto significa que el producto obtenido
25 con el procedimiento 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 de este proceso 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 igualmente 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.

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.

a) Una mezcla de 40g 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 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

b) Como alternativa puede sustituirse la 3-bromobenzofenona 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° y 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 27,3 (0,2 mols) de cloruro de cinc anhidro. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añade a la solución del di-aril-cinc formado 10 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 15 orgánica. Se extrae dos veces con 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-20 -2[2''-(3'-fenil)propionato de etilo]-1,3-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 25 en 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-aryl-cuproso crudo al que se añade una solución de 180 g
5 (0,9 mols) de 2-bromo-propionato de etilo en 600 ml de dimetilformamida y se calienta a 40° C durante 24 horas. Por destilación a vacío del solvente se obtienen 210 g (rendimiento: 75%) de 2-fenil-2-[2''-(3'-fenil)propionato de etilo]-1,3-dioxolano.

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
15 2-fenil-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-aryl-cadmio que puede ser separado por los procedimientos convencionales pero que resulta más conveniente proceder directamente a la adición a la mezcla de reacción de 180 g
20 (0,9 mols) de 2-bromopropianato de etilo disueltos en 250 ml de tetrahidrofurano. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se ha completado
25 y el producto puede ser aislado o bien hidrolizado directamente. Se obtienen 210 g (rendimiento: 75%) del ester (VI).

Fase 3.- Obtención del producto final.

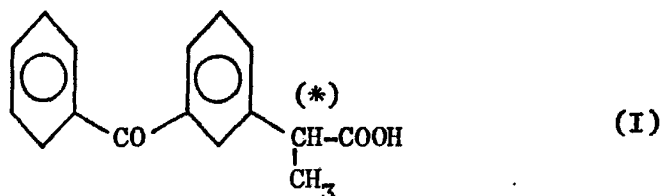
326 g (1 mol) de 2-fenil-2-[2''-(3'-fenil)propionato
de etilo]-1,3-dioxolano se llevan a reflujo 8 horas con
una mezcla de 1000 ml de ácido acético y 1000 ml de ácido
clorhídrico concentrados. Al final de la reacción, se añaden
5 3 litros de agua y el aceite separado se extrae con
éter etílico. La fase 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
obtenido se cristaliza en una mezcla de eter de petróleo
10 benceno. Se obtiene 216 g (rendimiento: 85%) de ácido
D, L-2-(3-benzoil-fenil)-propiónico de punto de fusión
92°-94° C.

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

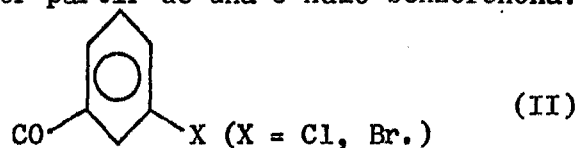
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

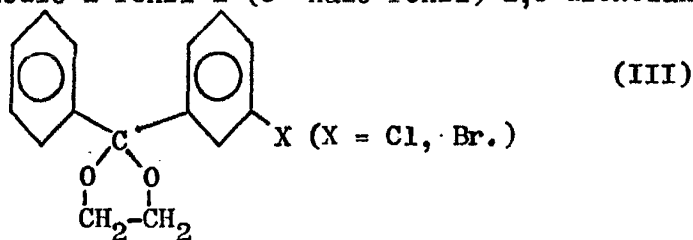
1º.- Nuevo procedimiento para la obtención del ácido 2-(3-benzoil-fenil)-propiónico, cuya fórmula de estructura es:



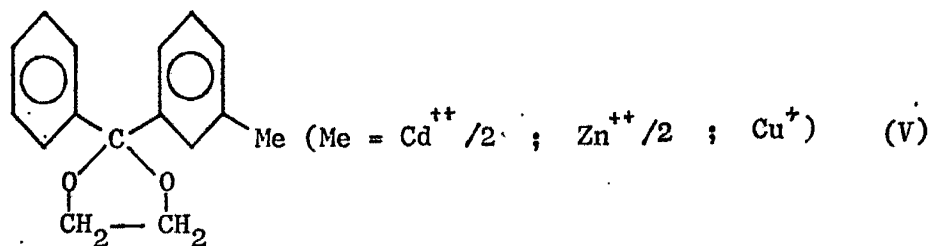
caracterizado por partir de una 3-halo-benzofenona:



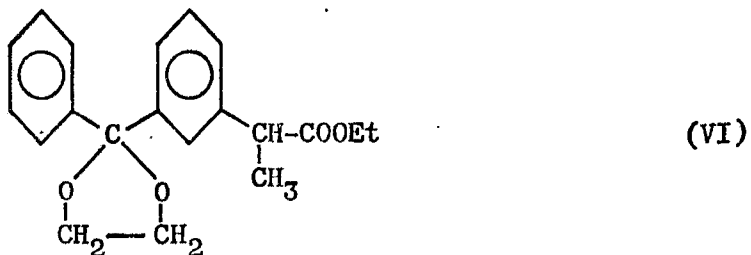
10 que se somete a la siguiente sucesión operatoria de tres fases: a) Fase 1 - Reacción con etilenglicol para formar el intermedio 2-fenil-2-(3'-halo-fenil)-1,3-dioxolano:



b) Fase 2 - Reacción del intermedio formado con magnesio
15 o litio metálicos para formar el correspondiente compuesto organometálico, seguida de adición de un compuesto de fórmula XMe (donde X representa halógeno y Me representa un equivalente de Cinc, Cadmio o Cobre cuproso) para formar el complejo:



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



y c) Fase 3 - Hidrólisis ácida del segundo intermedio (VI) para obtener el producto final (I), pudiéndose proceder, si es conveniente, en desdoblar esta forma racémica (I) en sus isómeros ópticos, utilizando procedimientos conocidos.

2º.- PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DEL ACIDO 2-(3-BENZOIL-FENIL)-PROPIONICO".

10 Consta la presente memoria de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 17 SET. 1977
 RICORVI, S.A.
 p.a.

PEDRO SUGRAÑES MOLINE

p. p.

Fdo. Enrique de Verdones