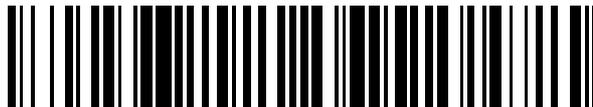


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 520**

51 Int. Cl.:

**C07C 205/37** (2006.01)

**C07C 201/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2008** **E 08760854 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013** **EP 2170804**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-fenoxiacetales y los 2-fenoxicarbaldehídos correspondientes a los mismos**

30 Prioridad:

**22.06.2007 DE 102007028925**

**31.10.2007 DE 102007052313**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.12.2013**

73 Titular/es:

**SALTIGO GMBH (100.0%)**

**51369 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**MÜLLER, THOMAS-NORBERT y**

**DOCKNER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 432 520 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2-fenoxiacetales y los 2-fenoxicarbaldeídos correspondientes a los mismos

5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 2-fenoxiacetales y los 2-fenoxicarbaldeídos correspondientes a los mismos. Estos compuestos son importantes productos intermedios para la preparación de principios activos farmacéuticos.

10 La única vía descrita hasta ahora que lleva hasta los 2-fenoxiacetales incluye, como etapa clave, una reacción de Rosenmund para la preparación del aldehído (figura 1). El cloruro de ácido necesario para esto se puede conseguir mediante reacción de un éster de ácido  $\alpha$ -halocarboxílico con el correspondiente fenolato, seguido de una saponificación del 2-fenoxiéster formado y tratamiento posterior con cloruro de tionilo. El correspondiente acetal se prepara mediante tratamiento del aldehído con metanol en presencia de cantidades catalíticas de ácido. Por esta vía se prepararon en primer lugar compuestos aromáticos con sustituyentes ricos en electrones (R = OMe, alquilo)

15 [Kwiecien, Polish J. Chem. 2004, 78, 249 - 254; Synth. Commun. 2005, 35, 2223 - 2250]. Una desventaja de este método es la vía de síntesis de 5 pasos de larga duración.

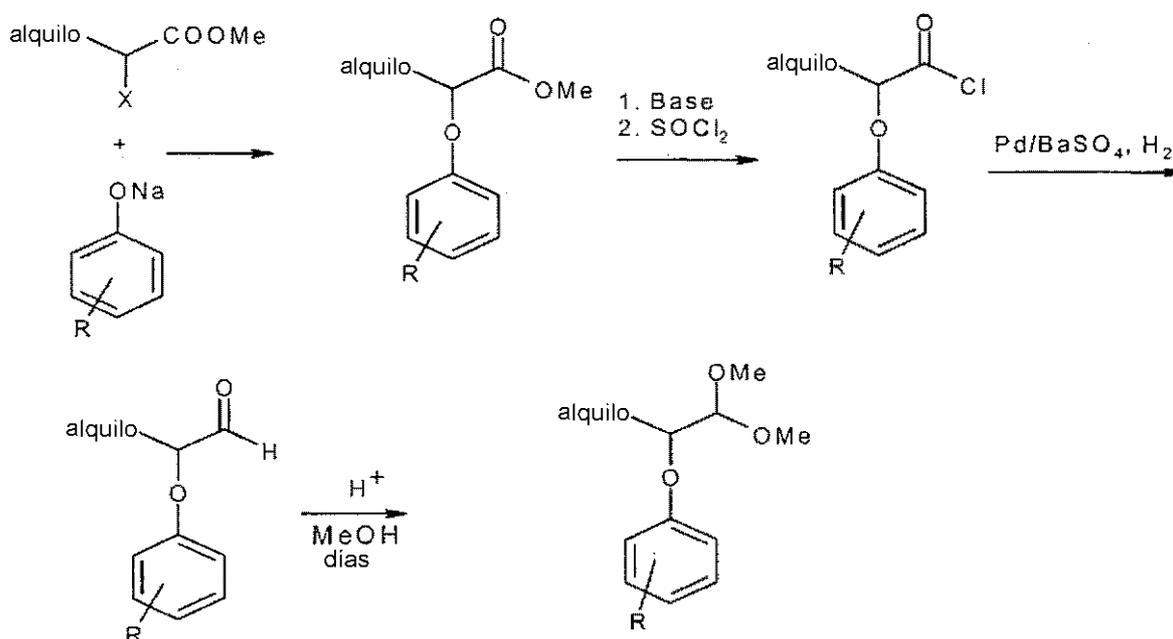
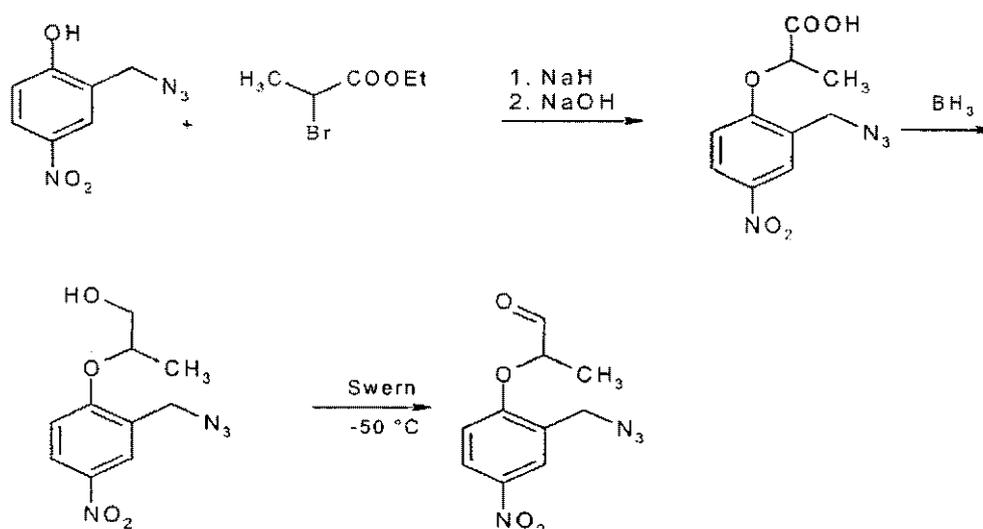


Figura 1 Preparación de hidroxiacetales según Kwiecien.

20 La síntesis de compuestos de 2-fenoxicarbonilo con sustituyentes pobres en electrones de los correspondientes fenolatos y compuestos de carbonilo  $\alpha$ -halogenados se consigue en condiciones considerablemente más rigurosas. De este modo, para la reacción son necesarias elevadas temperaturas de 190 - 200 °C [Bischorf, Chem. Ber. 1900, 33, 1603 - 1611] o largos tiempos de reacción [Harfenist, J. Org. Chem. 1971, 36, 1171 - 1175]. Una variante para la esterificación incluye la desprotonación del fenol con hidruro sódico (figura 2). A este respecto, son desventajosas la capacidad de autoinflamación del hidruro sódico y las medidas en cuanto a la técnica de seguridad necesarias que esto conlleva. Para obtener el carbaldehído deseado, en primer lugar se tiene que reducir el ácido carboxílico obtenido mediante saponificación del éster hasta dar alcohol, después de lo cual el mismo se oxida hasta dar el producto diana [Yi, Bull. Korean Chem. Soc. 2004, 25, 1003 - 1008]. Otra desventaja de este método es la larga ruta de síntesis y el rendimiento reducido que esto conlleva (32 % a lo largo de 5 pasos).

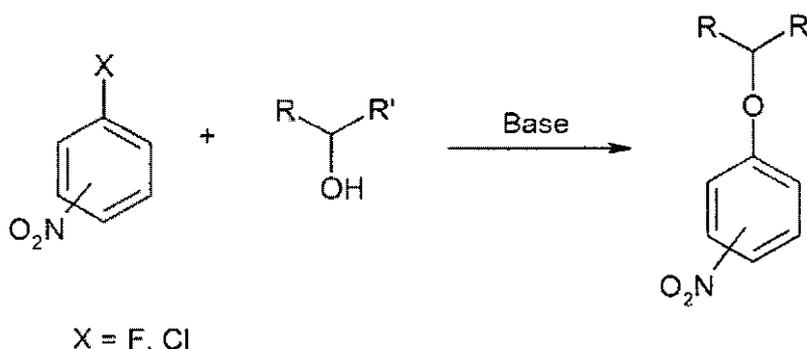
25

30



**Figura 2** Preparación de 2-carboxaldehídos con sustituyentes pobres en electrones de los correspondientes fenoles según Yi.

5 La preparación de éteres de arilalquilo con sustituyentes pobres en electrones se consigue también mediante reacción de alcoholes alifáticos con los correspondientes halogenuros de arilo (figura 3).



10 **Figura 3** Preparación de éteres de arilalquilo en el sentido de una sustitución aromática nucleófila ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ).

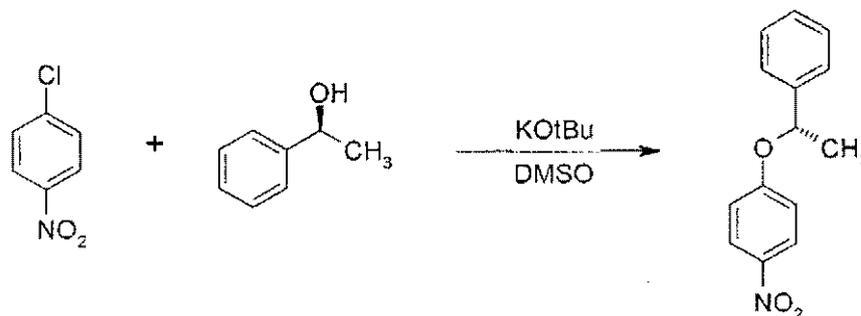
15 Normalmente se hace reaccionar el alcohol directamente como sal de metal alcalino con el fluoruro o cloruro de arilo o se prepara *in situ* mediante adición de hidruros de metal alcalino o bases fuertes tales como hexametildisilazanos de metal alcalino o *tert*-butanolatos de metal alcalino. El uso de hidruros de metal alcalino a gran escala no es deseable debido a su reactividad extremadamente intensa con agua y su mala manejabilidad y representa un gran riesgo para la seguridad.

20 Otra posibilidad es el uso de un sistema bifásico en el que el alcohol y el halogenuro de arilo están disueltos en un disolvente no miscible con agua tal como tolueno y la base necesaria para la desprotonación del nucleófilo está presente en una solución acuosa. Como mediadores se emplean catalizadores de transferencia de fase, normalmente halogenuros de amonio cuaternario.

25 El uso de compuestos aromáticos de cloro, sin embargo, conduce a rendimientos muy variables debido a reacciones secundarias indeseadas del material de partida aromático. De este modo, con la selección de condiciones de reacción inapropiadas se forman, por ejemplo, en gran medida a partir de cloronitrobenzenos los nitrofenoles como componente secundario.

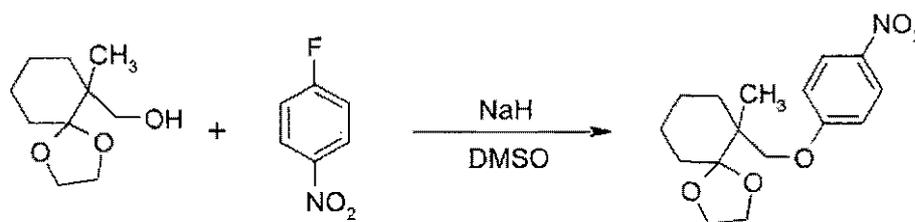
30 Debido a su mayor reactividad, los fluoruros de arilo se pueden hacer reaccionar con alcoholatos primarios, secundarios y terciarios como nucleófilos [ejemplo de la reacción con alcoholes terciarios: documento EP1564201A1]. La reacción de cloruros de arilo con alcoholes terciarios solo se consigue, según la bibliografía, en una medida muy reducida o no se consigue en absoluto [Paradisi/Scorrano, J. Org. Chem. 1983, 48, 3022 - 3026; Seguchi, Yukagaku 1982, 31, 609 - 611.]. Para la reacción de cloruros de arilo con alcoholatos secundarios no funcionalizados existen solo pocos ejemplos. Una reacción está representada, a modo de ejemplo, en la figura 4

[Bansho, documento JP 2002-255905]. El rendimiento ascendió al 86 %.



**Figura 4** Ejemplo de la preparación de éteres de arilalquilo con un alcohol secundario como nucleófilo.

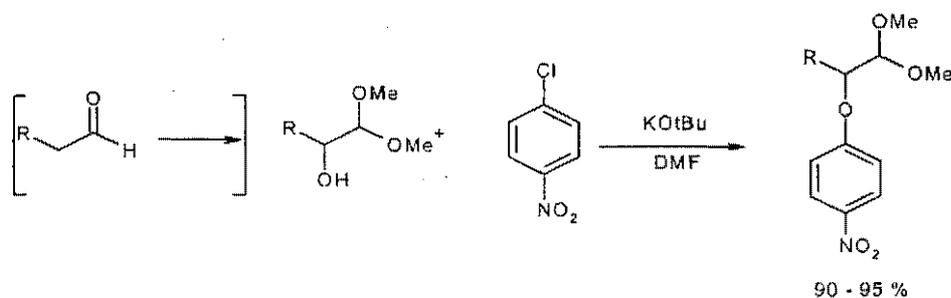
5 Se encuentra solo un ejemplo en la bibliografía [Kawamatsu, Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2267 - 2278] de la preparación de un éter de arilalquilo con una funcionalidad carbonilo protegida como acetal en la cadena lateral mediante sustitución nucleófila (figura 5). A este respecto, el alcohol primario preparado más adelante se hizo reaccionar con el 4-fluoronitrobenzoceno considerablemente más reactivo con respecto al derivado de cloro. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 87 %. En este caso, es de nuevo problemático el uso de hidruro sódico como base y las medidas complejas que esto conlleva para el manejo seguro de esta sustancia.



**Figura 5** Preparación de éteres de arilalquilo por S<sub>N</sub>Ar en presencia de funcionalidades acetal.

15 El objetivo de la presente invención era poner a disposición un nuevo procedimiento más rentable para la preparación de 2-fenoxiacetales y los 2-fenoxicarbaldehídos correspondientes a los mismos con un rendimiento mejorado.

20 En la presente invención se consigue reducir la vía de síntesis hasta los 2-fenoxiacetales de cinco o seis etapas a una etapa (figura 6). Los 2-hidroxiacetales necesarios para esto están disponibles de forma sencilla en cantidades técnicas. El rendimiento total partiendo del aldehído se pudo aumentar, con respecto al método de Yi (figura 5), del 31 % al 55 %. Además se evitaron operaciones de síntesis problemáticas a escala técnica, tales como una reacción de Rosenmund o una oxidación de Swern. La reacción de 4-cloronitrobenzoceno con alcoholes secundarios hasta ahora está descrita solo para alcoholes no funcionalizados.

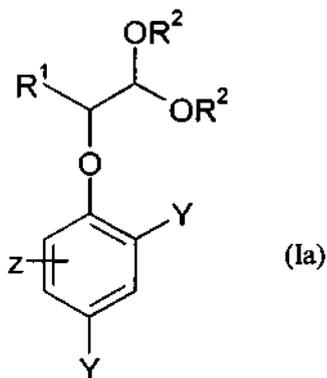


**Figura 6** síntesis de acuerdo con la invención de 2-fenoxiacetales mediante sustitución aromática nucleófila.

30 Se conocen otros procedimientos para la preparación de compuestos de 2-fenoxiacetaldehído-acetal mediante sustituyentes aromáticos nucleófilos de un halogenuro aromático activado con 2-hidroxi-acetaldehído-acetales en presencia de hidruro sódico en DMF anhidra por los documentos WO 03/033476A, WO2006/066174A y EP 1103551A.

Se halló un procedimiento en el que se pueden hacer reaccionar compuestos aromáticos de flúor y cloro pobres en electrones con 2-hidroxiacetales, 2-fenoxiacetales sorprendentemente en condiciones poco rigurosas. A este respecto, el derivado de alcohol se desprotona en presencia de una base fuerte y, a continuación, se hace reaccionar con el compuesto aromático de cloro deseado.

5 Por tanto, el objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 2-fenoxiacetales de fórmula general (Ia)



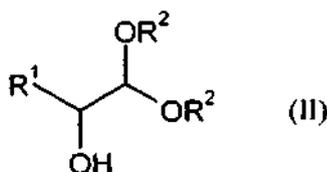
10 en la que

15  $R^1$  es un resto alquilo  $C_1-C_2$  ramificado o no ramificado, un resto arilo  $C_5-C_6$  o heteroarilo pobre en electrones, no sustituido o sustituido con halógeno, un grupo  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , acilo o un grupo alquilo ramificado o no ramificado y

$R^2$  es un resto alquilo  $C_1-C_5$  ramificado o no ramificado o ambos restos  $R^2$  están unidos directamente entre sí o uno con otro a través de una unidad  $C_1-C_4$ ,

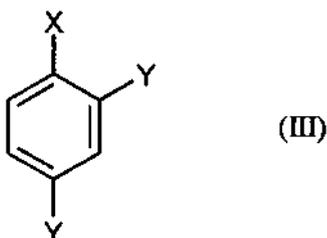
20 Y siempre una Y representa hidrógeno y la otra Y, un resto  $-NO_2$ ,  $-CN$  o  $-CF_3$  o flúor o cloro o ambos restos Y representan, independientemente entre sí, un resto  $NO_2$ ,  $CN$  o  $CF_2$  o flúor o cloro y

25 Z representa hidrógeno o un resto  $-NO_2$  o un resto alquilo  $C_1-C_6$  ramificado o no ramificado o resto acilo, mediante reacción de un compuesto de 2-hidroxiacetal de fórmula general (II)



en la que

30  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado indicado para fórmula (Ia),  
con un compuesto aromático sustituido de fórmula general (III)



35 en la que

Y tiene el significado indicado para fórmula (I) y

X representa flúor, cloro, bromo o un grupo NO<sub>2</sub>,

en presencia de un alcoholato de metal alcalino o un hidróxido sólido de metal alcalino en combinación con carbonato sólido de metal alcalino.

A este respecto, como alcoholato de metal alcalino se puede emplear metanolato-etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato, preferentemente *terc*-butilato de potasio o hidróxido sólido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio o sodio, en combinación con carbonato sólido de metal alcalino, tal como carbonato de sodio, litio o potasio, preferentemente carbonato sólido de potasio.

En particular, a este respecto se procede de tal manera que se dispone en disolventes anhidro, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMAc), *N*-metilpirrolidona (NMP), tetrahidrofurano (THF) y, en particular, dimetilformamida (DMF) un alcoholato de metal alcalino en una cantidad de 1,1 a 1,2 equivalentes, por ejemplo, *terc*-butilato de potasio como solución del 10 al 50 %, particularmente del 20-30 % y se añade mediante dosificación a esto un 2-hidroxiacetal de fórmula (I), por ejemplo, 1,1-dimetoxi-2-hexanol (1,0 equivalentes). A continuación se añaden mediante dosificación de 1,05 a 1,2 equivalentes del compuesto aromático sustituido de fórmula (II), por ejemplo, 4-cloronitrobenzoceno como solución al 30 % en un disolvente tal como DMF a lo largo de un periodo de tiempo de 0,25 a 2 horas, en particular de 0,5 a 1 hora. A continuación se continúa agitando todavía de 1 a 6 horas a de 30 a 60 °C, en particular a 40 °C. Después de la eliminación mediante lavado de las sales, entonces se puede retirar el disolvente, por ejemplo, mediante destilación. Los rendimientos se encuentran, habitualmente, en el 90-95 % y la pureza en más del 90 %.

Además del DMF se puede usar como disolvente también una mezcla de DMF con tolueno, clorobenceno o xileno. Habitualmente, el contenido de DMF, a este respecto, se encuentra en el 40 % en peso o por encima.

Como hidróxido sólido de metal alcalino, a este respecto, se puede usar, por ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio sólido en combinación con carbonato sólido de metal alcalino. A este respecto se emplean preferentemente de 1 a 2 equivalentes y, de forma particularmente preferente, de 1,3 a 1,6 equivalentes del hidróxido en forma sólida. La relación de hidróxido de metal alcalino/carbonato de metal alcalino puede variarse entre 1:1 y 10:1. Preferentemente se emplea como hidróxido sólido de metal alcalino hidróxido sólido de potasio y como carbonato sólido de metal alcalino, carbonato sólido de potasio.

Como disolvente del proceso con el empleo de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio sólido en combinación con carbonato sólido de potasio sirve, normalmente, tolueno o clorobenceno, no obstante se pueden considerar también otros hidrocarburos aromáticos o alifáticos halogenados o no halogenados como disolvente. Además, se puede llevar a cabo la reacción también en presencia de 0,1 a 1,0 equivalentes de un disolvente aprótico polar. A este respecto, normalmente se usa dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidona. Normalmente se procede de tal manera que todos los reactivos y el disolvente se mezclan y se calienta la mezcla de reacción hasta la temperatura deseada. La reacción se lleva a cabo, normalmente, a temperaturas entre 40 y 100 °C, de forma particularmente preferente a temperaturas entre 60 y 80 °C. El tiempo de reacción normalmente asciende a entre 4 y 14 horas. Para el tratamiento normalmente se añade agua para la disolución de las sales y la fase orgánica se lava además varias veces con agua.

En el caso de los 2-fenoxiacetales preparados según el procedimiento de acuerdo con la invención, R<sup>1</sup> preferentemente es un alquilo C<sub>4</sub> o resto fenilo. Sin embargo, R<sup>1</sup> puede ser también un resto arilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo sustituido, por ejemplo, con un halógeno, un grupo -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, acilo o alquilo tal como, por ejemplo, etil- o *iso*-propilo. Son posibles también restos arilo no sustituidos, tales como fenilo o restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ramificados y no ramificados.

R<sup>2</sup> puede ser un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ramificado o no ramificado, tal como, por ejemplo, metilato, etilato, propilato, *iso*-propilato, *sec*- o *terc*-butilato o resto amilo. Sin embargo, ambos restos R<sup>2</sup> también pueden estar unidos directamente entre sí o uno con otro a través de una unidad C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Un ejemplo de esto, por ejemplo, es un resto glicol.

R<sup>2</sup> es particularmente un grupo metilo o etilo y los compuestos de fórmula general (II), por tanto, un 2-ariloxi-dimetilacetal o 2-ariloxi-dietilacetal.

Y puede estar en posición orto o para en compuestos aromáticos sustituidos, es decir, una Y en fórmula (I) siempre es igual a hidrógeno. Preferentemente, la otra Y es un grupo -NO<sub>2</sub>. Por lo demás, Y también puede ser un grupo CN o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro. Y puede representar independientemente en posición tanto orto como para respectivamente un grupo NO<sub>2</sub>, CN o CF<sub>3</sub> o incluso flúor o cloro.

Z en fórmulas (I) y (III) puede ser hidrógeno o un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, por ejemplo, un resto metilo, etilo o isopropilo. Preferentemente, Z en fórmulas (I) y (II) es hidrógeno.

Mediante hidrólisis ácida se pueden transformar los 2-fenoxiacetales preparados de acuerdo con la invención de

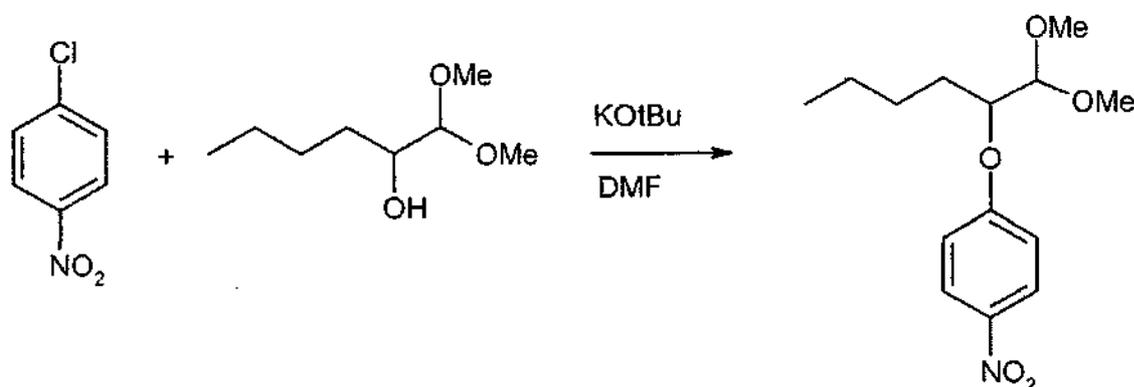
forma sencilla en los correspondientes 2-fenoxicarbaldeídos. A este respecto, preferentemente, la hidrólisis se lleva a cabo directamente después de la preparación de los 2-fenoxiacetales mediante adición de agua y un ácido inorgánico (HCl al 37 %) u orgánico, tal como ácido fórmico, a la solución de reacción. La preparación de los correspondientes 2-fenoxicarbaldeídos a partir de los 2-fenoxiacetales obtenidos de acuerdo con la invención, por tanto, también es objeto de la presente invención.

Los 2-fenoxiacetales obtenidos por esta vía así como sus carbaldeídos representan materiales de partida económicamente interesantes para 2-alkilo-5-nitrobenzofuranos que se emplean como precursores de productos farmacéuticos.

Por tanto, los 2-fenoxiacetales de los 2-fenoxicarbaldeídos correspondientes entonces también son objeto de la invención. Se prefiere, a este respecto, como 2-fenoxiacetal 1,1-dimetoxi-2-(4-nitrofenoxi)-hexano.

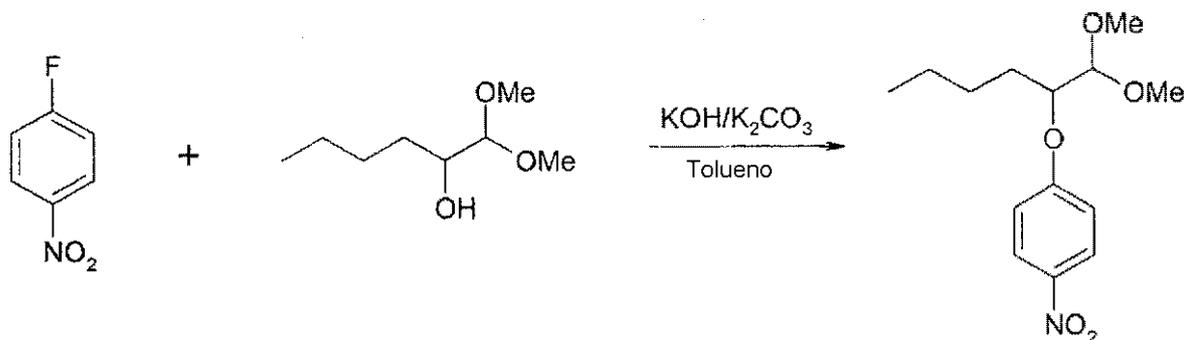
### Ejemplos

#### Preparación de 1,1-dimetoxi-2-(4-nitrofenoxi)-hexano a partir de 4-cloronitrobencono



En un matraz de esmerilado plano de 1 l se dispusieron a temperatura ambiente 1,1 equivalentes de *tert*-butilato de potasio como solución al 30 % en DMF y, a continuación, se añadieron mediante dosificación 1,0 equivalentes de 1,1-dimetoxi-2-hexanol en el intervalo de 15 minutos. La preparación se agitó durante 15 minutos y después se añadieron mediante dosificación a 25 °C 1,1 equivalentes de 4-cloronitrobencono como solución al 30 % (según peso) en DMF en el intervalo de 1 hora. A continuación, la preparación se continuó agitando durante 4 horas a una temperatura de 40 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 15 °C, se extrajo con el mismo volumen de *tert*-butiléter de metilo. A continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con, respectivamente, un tercio del volumen de la fase orgánica de agua y se retiró el disolvente a presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de aceite marrón con pureza del 93 % y rendimiento del 95 %.

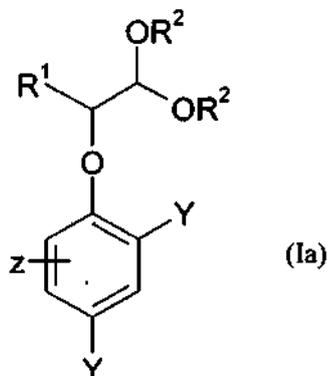
#### Preparación de 1,1-dimetoxi-2-(4-nitrofenoxil)-hexano a partir de 4-fluoronitrobencono



En un matraz de esmerilado plano de 1 l se dispuso 1 equivalente de 1,1-dimetoxi-2-hexanol como solución al 30 % en tolueno y se añadieron 1,05 equivalentes de 4-fluoronitrobencono. A continuación se añadieron 0,33 equivalentes de *N*-metilpirrolidona, 0,12 equivalentes de carbonato sólido de potasio así como 1,5 equivalentes de hidróxido sólido de potasio. La mezcla de reacción se calentó con agitación durante 7 horas a 80 °C. A continuación se enfrió a 55 °C y se añadió agua. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó de nuevo dos veces más con agua. Después de la retirada del disolvente se obtuvo el producto con una pureza del 94 % y un rendimiento del 92 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2-fenoxi-acetales de fórmula general (Ia)



5 en la que

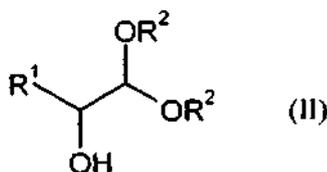
R<sup>1</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ramificado o no ramificado, un resto arilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo pobre en electrones, no sustituido o sustituido con halógeno, un grupo NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, acilo o un grupo alquilo ramificado o no ramificado y

10 R<sup>2</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado o ambos restos R<sup>2</sup> están unidos directamente entre sí o uno con otro a través de una unidad C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

Y siempre una Y representa hidrógeno y la otra Y, un resto -NO<sub>2</sub>, -CN o -CF<sub>3</sub> o flúor o cloro o ambos restos Y representan, independientemente entre sí, respectivamente un resto NO<sub>2</sub>, CN o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro,

15 Z representa hidrógeno o un resto -NO<sub>2</sub> o un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado o resto acilo,

mediante reacción de un compuesto de 2-hidroxiacetal de fórmula general (II)

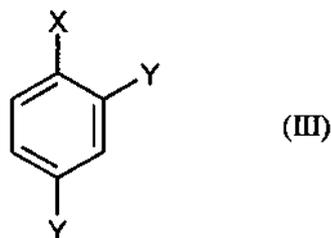


20 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado indicado para fórmula (Ia),

con un compuesto aromático sustituido de fórmula general (III)

25



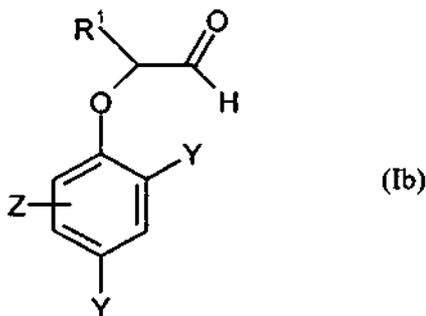
en la que

30 Y tiene el significado indicado para fórmula (I) y  
X representa flúor, cloro, bromo o un grupo NO<sub>2</sub>,

en presencia de un alcoholato de metal alcalino o de un hidróxido sólido de metal alcalino en combinación con carbonato sólido de metal alcalino.

35

2. Procedimiento para la preparación de 2-fenoxiacetaldehídos de fórmula general (Ib),



en la que

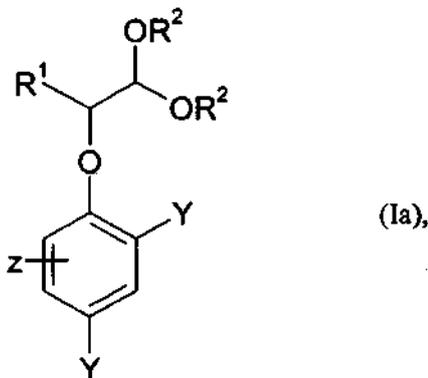
5 R<sup>1</sup>, Z e Y tienen el significado indicado para fórmula (Ia), **caracterizado por que** un 2-fenoxiacetal de fórmula (Ia) obtenido de acuerdo con la reivindicación 1 se suministra a una hidrólisis ácida.

10 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** R<sup>1</sup> es un resto alquilo C<sub>4</sub>.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se lleva a cabo la reacción en dimetilformamida anhidra como disolvente.

15 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto de 2-hidroxiacetal de fórmula (II) se trata previamente, antes de la reacción con el compuesto aromático sustituido de fórmula general (III), con un alcoholato.

6. 2-fenoxiacetales de fórmula general (Ia)



20 en la que

25 R<sup>1</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ramificado o no ramificado, un resto arilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo pobre en electrones, no sustituido o sustituido con halógeno, un grupo NO<sub>2</sub>, CN, -CF<sub>3</sub>, acilo o un grupo alquilo ramificado o no ramificado y

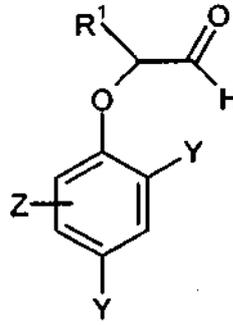
R<sup>2</sup> es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

Y siempre una Y representa hidrógeno y la otra Y un resto -NO<sub>2</sub>, -CN o -CF<sub>3</sub> o flúor o cloro y

Z representa hidrógeno o representa un resto -NO<sub>2</sub> o un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado o resto acilo.

30 7. 2-fenoxiacetales de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizados por que** Z es hidrógeno, una Y es un grupo NO<sub>2</sub>, la otra Y es hidrógeno, R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>2</sup> es un grupo metilo.

8. 2-fenoxicarbaldehídos de fórmula general (Ib)



5 en la que  
R<sup>1</sup>, Z e Y tienen el significado indicado para fórmula (Ia).