

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 707**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2002** **E 02701493 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015** **EP 1363869**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de benzoilacrilatos de alquilo**

30 Prioridad:

26.02.2001 FR 0102572

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2015

73 Titular/es:

WEYLICHEM LAMOTTE (100.0%)
Rue du Flottage, BP 1
60350 Trosly Breuil, FR

72 Inventor/es:

SIDOT, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 536 707 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).

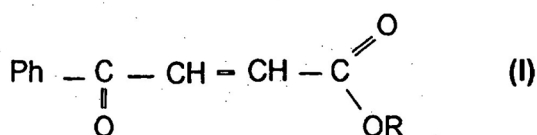
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de benzoilacrilatos de alquilo.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benzoilacrilatos de alquilo.

5 Los benzoilacrilatos de alquilo y más en particular benzoilacrilato de etilo son productos útiles como compuestos intermedios en la industria farmacéutica, y más en particular para la síntesis de Enalapril, un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina.

Los benzoilacrilatos de alquilo y más en particular el benzoilacrilato de etilo, se pueden preparar a partir de ácido benzoilacrílico, preparado a partir de benceno y anhídrido maleico (R. Delaby et al, Bull. Soc. Chim., 1.961, pág. 2.061-64). También se pueden preparar haciendo reaccionar un alcoholato con:



10 reaccionando después con trifenilcarbetoimetileno fosforano y finalmente por hidrólisis sulfúrica del producto obtenido (C. Raulet y E. Levas, Bull. Soc. Chim. Francia, 1.971, n°7, pág. 2.598-2.606).

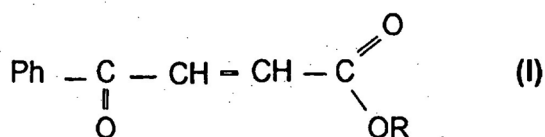
15 La patente europea EP-A-0.494.620 describe la formación de ésteres aroilacrílicos haciendo reaccionar alquil metil cetonas con acetal-ésteres o hemiacetal-ésteres de ácido glioxílico en un medio ácido fuerte. Estos acetal-ésteres o hemiacetal-ésteres se pueden preparar in-situ en el medio de reacción haciendo reaccionar ácido glioxílico con un alcohol en un medio ácido fuerte.

La patente francesa FR-A-2.504.127 describe la síntesis de ácido trimetoxibenzoilacrílico o ácido trimetoxibenzoiláctico por condensación de ácido glioxílico o uno de sus ésteres alquílicos con trimetoxiacetofenona.

20 En el artículo de G.A.M. Giardina et al. "Replacement of the quinoline system in 2-phenyl-4-quinolinecarboxamide NK-3 receptor antagonists" en IL FARMACO 54 (1.999), 364-374, describen una síntesis de 3-benzoilacrilato de metilo por condensación de acetofenona con ácido glioxílico, seguido por esterificación y posterior deshidratación mediante ácido p-toluenosulfónico en tolueno a reflujo.

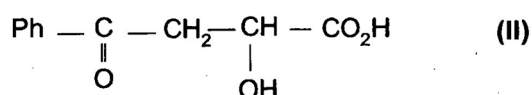
Siempre se están buscando procedimientos más eficaces para preparar benzoacrilatos de alquilo.

25 Por esta razón, un objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de benzoilacrilatos de alquilo de fórmula (I):



30 en que R es un grupo alquilo que comprende 1 a 9 átomos de carbono y Ph es un radical fenilo, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en un medio ácido, en el mismo reactor (denominada reacción "en recipiente único"), con aislamiento de los productos intermedios, llevando a cabo las siguientes operaciones:

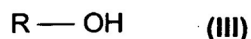
-condensación de acetofenona con ácido glioxílico para obtener un compuesto de la fórmula (II)



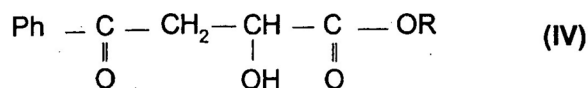
- eliminación de una mezcla de agua/acetofenona,

- eliminación de la acetofenona en exceso,

35 - esterificación del compuesto de la fórmula (II) con un alcohol de la fórmula (III):



en que R es un grupo alquilo que comprende 1 a 9 átomos de carbono, en presencia de un ácido fuerte, para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



5 en que R y Ph tienen el mismo significado que anteriormente, sin aislamiento del producto intermedio,

- adición de un disolvente,
- eliminación de una mezcla constituida por agua, disolvente y un alcohol de la fórmula (III),
- deshidratación del compuesto de la fórmula (IV) por destilación azeotrópica de agua,
- neutralización del ácido fuerte mediante una disolución acuosa básica,

10 - decantación y concentración de la fase orgánica,

- recuperación del producto final buscado de la fórmula (I).

R es un grupo alquilo ramificado o preferiblemente lineal. Preferiblemente contiene de 1 a 5 átomos de carbono y en particular de 1 a 3 átomos de carbono. Se pueden mencionar por ejemplo los radicales metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, sec- y terc-butilo, n-pentilo.

15 En condiciones preferentes para la implantación del procedimiento anterior, se lleva a cabo una o más de las siguientes operaciones:

- se condensan 2 a 8 equivalentes y preferiblemente 4 equivalentes, de acetofenona con 1 equivalente de ácido glioxílico,

20 - se esterifica el compuesto de la fórmula (III) con 2 a 10 equivalentes, preferiblemente 3 equivalentes, de un alcohol de fórmula (III) en presencia de un ácido fuerte por equivalente de ácido glioxílico inicial.

En otras condiciones preferentes de la invención:

- el alcohol de fórmula III usado es etanol,
- el ácido fuerte usado es ácido sulfúrico,
- el disolvente azeótropo es tolueno,

25 - el benzoilactato de etilo se deshidrata por destilación azeotrópica después de añadir más tolueno,

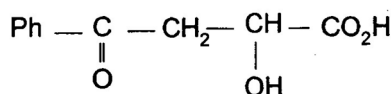
- la disolución básica usada es una disolución acuosa de bicarbonato de sodio.

En otras condiciones de implantación preferentes, se prepara benzoilacrilato de etilo.

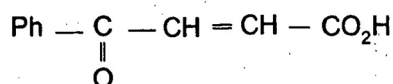
El procedimiento, que es un objeto de la presente invención, permite la preparación directa de benzoilacrilato de alquilo partiendo de acetofenona y ácido glioxílico, sin el aislamiento intermedio de ácido benzoiláctico.

30 Es destacadamente eficaz en particular por las siguientes razones:

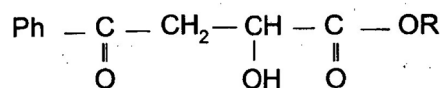
- la reacción de aldolización entre la acetofenona y la función carbonilo del ácido glioxílico de acuerdo con la invención produce ácido benzoiláctico de manera cuantitativa



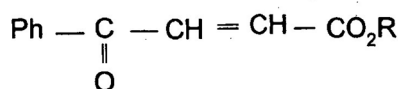
y la formación del correspondiente ácido acrílico se minimiza,



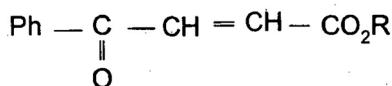
- la esterificación del ácido benzoiláctico en presencia de un alcohol y una catálisis fuertemente ácida (ácido sulfúrico), inicialmente, sin eliminación del agua formada, que permite la esterificación del ácido benzoiláctico a benzoilactato de alquilo



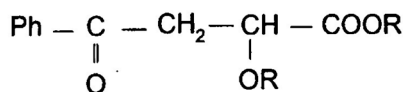
5 al tiempo que se evita la deshidratación de la función alcohol, que a su vez evita la formación del compuesto de fórmula:



- la deshidratación del ácido benzoiláctico al benzoilacrilato de alquilo de fórmula:



10 minimiza la adición de alcohol sobre el doble enlace y evita la formación del subproducto:



Esta serie de condiciones conduce en particular a un rendimiento excelente.

15 La presente invención también presenta la ventaja de que se puede reciclar, si se desea, la acetofenona introducida al comienzo de la reacción a partir de la mezcla de acetofenona-agua destilada durante la reacción, que se decanta a temperatura normal.

Los siguientes ejemplos permitirán un mejor entendimiento de la invención.

Ejemplo 1

Lo siguiente se introduce en un reactor:

20 - 29,6 g de ácido glioxílico al 50% en agua (0,2 moles),

- 96 g de acetofenona (0,8 moles). Se obtiene una mezcla de reacción heterogénea cuya fase acuosa presenta un pH ácido que se calienta a 80°C a 5 kPa (50 milibares) durante 5 horas al tiempo que se eliminan 16,5 g de destilado que comprende una mezcla de agua/acetofenona 85/15.

25 Después se aumenta de manera progresiva el vacío a 0,2 kPa (2 milibares) y se calienta el medio de reacción a 120 °C durante 8 horas para eliminar la acetofenona en exceso. La composición del medio, determinada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), permite la determinación de un rendimiento de ácido benzoiláctico de 92% y de ácido benzoilacrilato de 3%. Después de volver a 70°C, se diluye el medio con 28 g de etanol absoluto (0,6 moles). Después se calienta el medio de reacción para hacerlo hervir a reflujo durante 2 horas en presencia de 0,34 g de ácido sulfúrico. Después se añaden 75 g de tolueno y se eliminan 40 g de una mezcla de disolvente constituida por agua (10%), tolueno (45%) y etanol (45%). Usando análisis HPLC, se observa que el medio de reacción contiene una gran parte de benzoilactato de etilo. La deshidratación del benzoilactato de etilo a benzoilacrilato de etilo se lleva a cabo por destilación azeotrópica del agua después de adición de 50 g de tolueno fresco. Después se eliminan 5,2 g de fase pesada constituida por 52% de agua, 45% de etanol y 3% de tolueno. Después de neutralización del ácido sulfúrico con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, decantación y concentración de los disolventes, se recuperan 44 g de un aceite amarillo que contiene 81% de benzoilacrilato de etilo (cis + trans), es decir, un rendimiento de 87% con respecto al ácido glioxílico de partida.

35

Ejemplo 2

Se introduce lo siguiente en un reactor:

- 593,2 g de ácido glioxílico al 50 % en agua (4 moles),

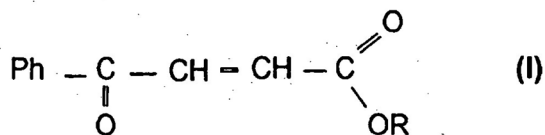
5 - 1.923 g de acetofenona (16 moles). Se obtiene una mezcla de reacción heterogénea cuya fase acuosa presenta un pH ácido, que se calienta a 80°C a 5 kPa (50 mbar) durante 5 horas al tiempo que se eliminan 325,3 g de destilado que comprende una mezcla de agua/acetofenona 85/15.

Después se aumenta de manera progresiva el vacío a 0,2 kPa (2 mbar) y se calienta el medio de reacción a 120°C durante 8 horas para eliminar la acetofenona en exceso. La composición del medio, determinada por análisis HPLC, permite la determinación de un rendimiento de ácido benzoiláctico de 89% y de ácido benzoilacrilico de 5%.
10 Después de volver a 70°C, se diluye el medio con 555,9 g de etanol absoluto (12 moles). Se calienta después el medio de reacción para hacerlo hervir a reflujo durante 2 horas en presencia de 7,1 g de ácido sulfúrico. Después se añaden 1.501 g de tolueno y se eliminan 796 g de una mezcla de disolvente constituida por agua (9,1%), tolueno (45%) y etanol (46%). Usando análisis HPLC, se observa que el medio de reacción contiene una gran parte de benzoilactato de etilo. La deshidratación del benzoilactato de etilo a benzoilacrilato de etilo se lleva a cabo por
15 destilación azeotrópica del agua después de añadir 1.213 g de tolueno fresco. Después se eliminan 110 g de fase pesada, constituida por aproximadamente 50% de agua y 50% de etanol. Después de neutralización del ácido sulfúrico usando una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, decantación y concentración de los disolventes, se recuperan 683 g de un aceite amarillo que contiene benzoilacrilato de etilo al 98,9% (cis + trans), es decir, un rendimiento del 83% con respecto al ácido glioxílico de partida.

20

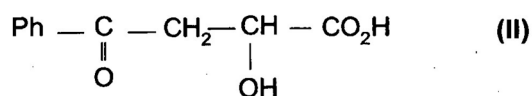
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de benzoilacrilatos de alquilo de la fórmula:



5 en que R es un grupo alquilo que comprende 1 a 9 átomos de carbono y Ph es un radical fenilo, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en un medio ácido en el mismo reactor, con aislamiento de los productos intermedios, llevando a cabo las siguientes operaciones:

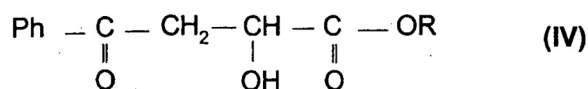
- condensación de 2 a 8 equivalentes de acetofenona con 1 equivalente de ácido glioxílico para obtener un compuesto de la fórmula (II):



- 10 - eliminación de una mezcla de agua/acetofenona,
 - eliminación de la acetofenona en exceso,
 - esterificación del compuesto de la fórmula (II) con un alcohol de la fórmula (III):



15 en que R es un grupo alquilo que comprende 1 a 9 átomos de carbono, en presencia de un ácido fuerte, para obtener un compuesto de la fórmula (IV):



en que R y Ph tienen el mismo significado que anteriormente, sin aislamiento de producto intermedio,

- adición de un disolvente,
 - eliminación de una mezcla constituida por agua, disolvente y alcohol de la fórmula (III),
 20 - deshidratación del compuesto de la fórmula (IV) por destilación azeotrópica del agua,
 - neutralización del ácido fuerte con una disolución acuosa básica,
 - decantación y concentración de la fase orgánica,
 - recuperación del producto final buscado de la fórmula (I).

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 1 equivalente de ácido glioxílico con 4 equivalentes de acetofenona.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar 2 a 10 equivalentes de alcohol por equivalente de ácido glioxílico inicial.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar 3 equivalentes de alcohol por equivalente de ácido glioxílico inicial.

30 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que el alcohol de fórmula III usado es etanol.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que el ácido fuerte usado es ácido sulfúrico.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que el disolvente

azeotrópico usado es tolueno.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de que la disolución acuosa básica usada es una disolución acuosa de bicarbonato de sodio.

5 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara benzoilacrilato de etilo.