

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 428**

51 Int. Cl.:

C07C 45/48 (2006.01)

C07C 225/22 (2006.01)

C07C 49/76 (2006.01)

C07C 49/813 (2006.01)

C07C 49/83 (2006.01)

C07C 49/784 (2006.01)

C07C 49/794 (2006.01)

C07C 49/84 (2006.01)

C07D 307/46 (2006.01)

C07D 333/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010** **E 10194330 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2468708**

54 Título: **Cetonización cruzada descarboxilativa catalítica de ácidos arilcarboxílicos y alquilcarboxílicos usando catalizadores de hierro**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2017

73 Titular/es:

COGNIS IP MANAGEMENT GMBH (100.0%)
Henkelstrasse 67
40589 Dusseldorf, DE

72 Inventor/es:

GOOSSEN, LUKAS J.;
MAMONE, PATRIZIA y
CHRISTOPH, OPPEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 428 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

Cetonización cruzada descarboxilativa catalítica de ácidos arilcarboxílicos y alquilcarboxílicos usando catalizadores de hierro

5 La presente invención se refiere a un método para preparar ácidos arilcarboxílicos y alquilcarboxílicos usando catalizadores de Fe.

10 Las alquil aril cetonas se encuentran entre los sintones más importantes para la producción industrial de productos de consumo, compuestos de química fina, y sustancias farmacéuticas. Los derivados simples, en las etapas iniciales de la cadena de creación de valor química, se sintetizan casi exclusivamente mediante acilación de Friedel-Crafts de arenos, porque el bajo coste de esta reacción no tiene rival hasta el momento. Sin embargo, este enfoque tiene asociados dos problemas principales. Su baja regioselectividad conduce a la coproducción de grandes cantidades de subproductos isoméricos, y el uso de cloruros de acilo como materiales de partida activados con cantidades superestequiométricas de mediadores salinos (por ejemplo, AlCl_3) es responsable de la formación de grandes cantidades de residuo salino.

15 Las acilaciones más regioselectivas y con menos producción de residuo, por ejemplo, acoplamientos cruzados de reactivos de arilo metálico sensibles con derivados de ácidos carboxílicos bien previamente sintetizados o generados in situ se utilizan más ampliamente para lograr compuestos intermedios sintéticos de alto valor. Sin embargo, su elevado coste excluye su aplicación en la fabricación de productos químicos de base. Este es también el caso de enfoques alternativos, como las reacciones de tipo Heck, o el acoplamiento cruzado descarboxilativo catalizado con Pd de sales de alfa-oxocarboxilato con haluros de arilo.

20 La producción de cetonas asimétricas en presencia de hierro o hierro II se describe en Granito, Charles et al. en "Decarboxylation Studies. II. Preparation of alkyl phenyl ketones", Journal of Organic Chemistry, 28, 879-81; Wang Shuqing et al. en "Study on synthesis of m-chloropropiophenone from m-chlorobenzoic acid and propionic acid", Jingxi Shiyou Huagong Zonggongsi, CN, n.º 4,1 de enero de 2005, páginas 1-3 y Base de datos WPI Week 201067Thomsen Scientific, Londres R.U.; AN 2010-L41304.

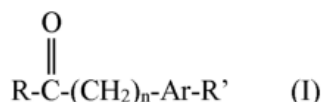
25 Pestmann R. et al. en "Reactions of carboxylic acids on Oxides - 2. Bimolecular reaction of Aliphatic Acids to Ketones", Journal of Catalysis, Academic Press, Duluth, MN, EE.UU., Vol. 168, n.º 2, 1 de junio de 1997, páginas 265-272 y Cressely J. et al. en "Evolution des especes carboxylates dans le cadre des synthèses CO-H₂. Reduction de l'acide acetique sur systeme Co, Cu, Fe, Materials Chemistry and Physics, Elsevier, Suiza, Taiwán, República de China, vol. 11, n.º 5,1 de noviembre de 1985, páginas 413-431 describen la producción de cetonas simétricas usando magnetita.

30 Mailhe M. A. en "Sur les catalyseurs des acides", Bulletin de la Societé Chimique de France, Societé Française de Chimie, París, Francia, vol. 4, n.º 15. 1 de enero de 1914, páginas 321-326 describen alquil aril cetonas en la fase gaseosa mediante acción del óxido férrico. Michael Renz en "Ketonization of Carboxylic Acids by Decarboxylation: Mechanism and Scope", European Journal of Organic Chemistry, vol. 2005, n.º 6, 1 de marzo de 2005, páginas 979-988 analiza la cetonización de ácidos carboxílicos mediante descarboxilación.

35 De esta manera, sigue siendo una necesidad de una síntesis de alquil aril cetona de aplicación amplia, regioselectiva y una cantidad de residuo mínima, a partir de productos químicos sencillos, baratos y ampliamente disponibles.

Como solución a este problema duradero, un proceso catalítico en el que dos ácidos carboxílicos diferentes se acoplan de forma cruzada con desprendimiento de CO_2 y agua, para proporcionar selectivamente las aril alquil cetonas.

40 La presente invención se refiere a un método para la preparación de alquil aril cetonas de acuerdo con la fórmula general (I)



en la que R significa un resto alquilo o alquinilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado, con de 1 a 22 átomos de carbono, o un resto aromático o heteroaromático que tiene al menos 5 átomos de carbono; Ar significa resto aromático, y R' representa un átomo de hidrógeno, o un resto alquilo o alquinilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado, con de 1 a 22 átomos de carbono, y n es cero o un número de 1 a 4; que comprende las etapas de

i) proporcionar una mezcla de

(a) un ácido monocarboxílico aromático

- (b) un segundo ácido monocarboxílico seleccionado entre un ácido graso C8-C22 saturado o insaturado, un ácido monocarboxílico ramificado o alicíclico sin heteroátomos o un ácido alicíclico monocarboxílico que contiene heteroátomos, por ejemplo, átomos de oxígeno o de azufre, un ácido aril alquil monocarboxílico como ácido hidroxifenil alquil monocarboxílico, ácido alcoxifenil alquil monocarboxílico, ácido halogenofenil alquil monocarboxílico, un ácido policíclico monocarboxílico tal como el ácido naftil alquil monocarboxílico.
- (c) o mezclas de los mismos, y
- (d) un catalizador que contiene hierro, y
- ii) un disolvente no acuoso; calentar dicha mezcla a una temperatura de entre 250 y 380 °C, más preferentemente entre 270 y 340 °C durante al menos 10 h y de forma continuada eliminar agua y CO₂ de la mezcla mientras la reacción tiene lugar,
- iii) una vez que la reacción se termina, la mezcla se destila hasta presión reducida, y el producto de reacción se obtiene en el destilado;

en donde el catalizador (c) es un óxido Fe²⁺/Fe³⁺ mixto.

- En la cetonzación cruzada descarboxilativa de acuerdo con la presente invención, los grupos carboxilato predefinirían la posición de la formación del enlace, permitiendo potencialmente una síntesis selectiva de cualquier regioisómero deseado. Si se media con cantidades catalíticas de un metal barato con elevada regioselectividad para el homocoplamiento con respecto al heterocoplamiento, el proceso global sería ventajoso desde los puntos de vista económico y ecológico. La homocetonzación descarboxilativa de ácidos carboxílicos alifáticos es una estrategia establecida para la preparación de diluicetonas simétricas o alcanonas cíclicas.

- La selección de un catalizador adecuado (c) es el rasgo principal de la presente invención. En primer lugar, debe ser un catalizador, independientemente de su forma física (sólida, líquida) que contiene un óxido Fe²⁺/Fe³⁺ mixto.

Este catalizador debería utilizarse preferentemente en forma sólida, por ejemplo, en forma de polvo. Es también una ventaja seleccionar dichos catalizadores en polvo, que tengan un tamaño promedio de partícula de 1 - 500 nm, preferentemente con un tamaño promedio de partícula de 1 - 50 nm y lo más preferible de 1 a 5 nm.

- Un ejemplo de dicho óxido de Fe mix es magnetita. La magnetita es un mineral ferrimagnético con fórmula química Fe₃O₄, uno de los diferentes óxidos de hierro, y un miembro del grupo de la espinela. El nombre químico IUPAC es óxido de hierro (II,III) y el nombre químico común es óxido ferroso-férrico. La fórmula de la magnetita también se puede escribir como FeO·Fe₂O₃, que tiene una parte de wustita (FeO) y una parte hematites (Fe₂O₃). Esto se refiere a los diferentes estados de oxidación del hierro en una estructura, no en solución sólida. Un catalizador útil es un nanopolvo de magnetita estabilizado con PVP comercialmente disponible con un tamaño promedio de partícula de 25 - 40 nm. El catalizador se utiliza preferentemente en cantidades de 5 % en moles de Fe²⁺ a 15 % en moles de Fe²⁺, calculado sobre los moles de todos los ácidos carboxílicos (a) y (b) de la mezcla de reacción.

- El ácido monocarboxílico aromático (a) es un sustrato para el método de la presente invención. Es muy importante que este ácido contenga al menos una parte o resto aromático. Varios ácidos monocarboxílicos aromáticos son adecuados para el método de la presente invención. El término aromático también incluirá sustratos heterocíclicos aromáticos. El Compuesto (a) se selecciona preferentemente entre el grupo de ácido benceno monocarboxílico, ácido tolueno monocarboxílico, ácidos halogenobenceno carboxílicos, ácidos halogenotolueno carboxílicos, ácido alcoxibenceno monocarboxílico, ácido dialquilaminobenceno monocarboxílico, ácido hidroxibenceno monocarboxílico, ácido trifluorometano benceno monocarboxílico o ácidos heteroaromáticos monocarboxílicos tales como ácido furanil monocarboxílico o ácido tiofenil monocarboxílico o ácido monocarboxílico policíclico tal como ácido naftaleno monocarboxílico o mezclas de dichos ácidos.

- El segundo ácido monocarboxílico (b) es un ácido graso C8-C22 saturado o insaturado, un ácido monocarboxílico ramificado o alicíclico sin heteroátomos o un ácido alicíclico monocarboxílico que contiene heteroátomos, por ejemplo, átomos de oxígeno o de azufre, un ácido aril alquil monocarboxílico como ácido hidroxifenil alquil monocarboxílico, ácido alcoxifenil alquil monocarboxílico, ácido halogenofenil alquil monocarboxílico, un ácido policíclico monocarboxílico tal como el ácido naftil alquil monocarboxílico o una mezcla de los mismos.

Como indicación, se observa que el ácido bencílico (b) debe ser estructuralmente diferente al ácido aromático (a).

- Se ha descubierto que se conseguirán buenos resultados y la relación molar entre (a) y (b) está comprendida en el intervalo de 1 : 2 a 2 : 1. Sin embargo, si mezclas casi equimolares de ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos se someten a los catalizadores anteriores, se obtienen dialquil y alquil aril cetonas en una proporción de al menos 1 : 9. Una relación especialmente preferida está en el intervalo de 1,5 : 1 a 1,1 : 1 y especialmente 1,2 : 1.

La presencia de un disolvente no acuoso (d) es también necesaria. Los ejemplos de disolventes adecuados son sulfolano, tetraglima, N-metil-2-pirrolidona o una mezcla eutéctica de difenil éter y bifenilo (Dowtherm®A). Otros

disolventes adecuados se seleccionan entre quinolina, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona triclorobenceno, 1,4-butanodiol, tetradecano, aceite mineral, naftaleno o una mezcla eutéctica de difenil éter y bifenilo. También son adecuadas las mezclas de los disolventes anteriormente mencionados.

- 5 La reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas, que es 200 °C y mayores. La temperatura durante la etapa de reacción ii) se mantiene entre 250 y 380 °C, más preferiblemente entre 270 y 340 °C.

Debido al probable efecto perjudicial del oxígeno, se prefiere llevar a cabo la reacción en condiciones exentas de oxígeno, lo que significa aplicar una atmósfera de N₂ o Ar.

Ejemplos

Síntesis de 2-fenil-1-(3-tolil)-etanona

- 10 Un matraz Schlenk secado al horno se llenó con nanopulvo de magnetita (< 50 nm, 590 mg, 98 % de pureza, 2,50 mmol), ácido 3-tolúico (8,17 g, 60,0 mmol), ácido fenilacético (6,88 g, 99 % de pureza, 50,0 mmol), y Dowtherm® A (100 ml).

- 15 Se extrajo el aire del aparato y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo (250 °C) durante la noche en un baño de metal, extrayendo continuamente CO₂ y agua con una corriente de nitrógeno a baja velocidad. A continuación, la mezcla se destiló con doble trampa (60-110 °C, 10-3 mbar (1-0,3 kPa) para dar un destilado transparente de color amarillo y un residuo de color marrón oscuro. El compuesto 3aa se separó de Dowtherm® A

- 20 Una destilación fraccionada en columna Vigreux (Dowtherm® A: 55-60 °C, 10-3 mbar (1-0,3 kPa)) y se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido que se solidificó para dar un sólido de color crema tras enfriamiento (100-105 °C, 10-3 mbar (1-0,3 kPa), 8,43 g, 80 %, en forma de una mezcla de 10:1 con 1,3-difenilacetona).

Para la caracterización espectroscópica, el producto se caracterizó adicionalmente mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de acetato de etilo/hexano). Los datos espectroscópicos se correspondieron con los indicados en la bibliografía para 2-fenil-1-(3-tolil)-etanona (CAS 95606-81-8) [compuesto (3aa) de la tabla 1].

- 25 Se realizaron ejemplos adicionales con diferentes ácidos carboxílicos aromáticos. Los diferentes productos se muestran en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1

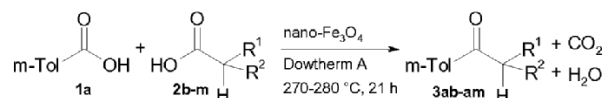
producto	rendimiento [%]	producto	rendimiento [%]
	80		43
3aa		3ha	
	65		83
3ca		3ia	
	69		27
3da		3ja	
	69		80
3ea		3ka	
	83		32
3fa		3la	
	78		64[a]
3ga		3ma	

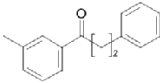
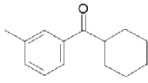
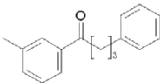
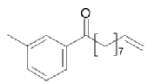
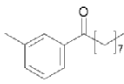
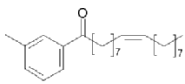
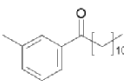
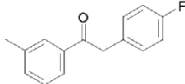
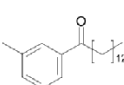
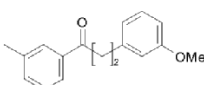
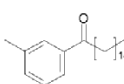
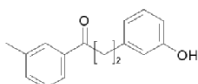
Condiciones: 1,20 mmol **1**, 1,00 mmol **2a**, 0,05 mmol Fe₃O₄, 21 h, 250 °C, 2 ml de Dowtherm A, rendimientos aislados, [a] 0,07 mmol de Fe₃O₄.

De acuerdo con los procedimientos descritos relativos al compuesto 3aa, se llevó a cabo la reacción entre ácidos aromáticos monocarboxílicos (en particular el ácido 3-metilbenceno monocarboxílico) con diferentes ácidos no aromáticos de tipo (b).

Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2

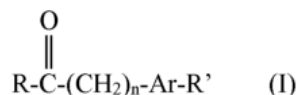


producto	rendimiento [%]	producto	rendimiento [%]
 3ab	78	 3ah	53[a]
 3ac	80	 3ai	51[b]
 3ad	86	 3aj	70
 3ae	85	 3ak	76[c]
 3af	76	 3al	59
 3ag	74	 3am	41

Condiciones: 1,20 mmol **1a**, 1,00 mmol de **2**, 0,07 mmol Fe₃O₄, 280 °C 21 h, 2 ml de Dowtherm A, rendimientos aislados, [a] 72 h. [b] Mezcla de isómeros, [c] 270 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de alquilarylketonas de acuerdo con la fórmula general (I)



en la que R significa un resto alquilo o alquinilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado, con de 1 a 22 átomos de carbono, o un resto aromático o heteroaromático que tiene al menos 5 átomos de carbono; Ar significa resto aromático, y R' representa un átomo de hidrógeno, o un resto alquilo o alquinilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado, con de 1 a 22 átomos de carbono, y n es cero o un número de 1 a 4; que comprende las etapas de

i) proporcionar una mezcla de

(a) un ácido monocarboxílico aromático

(b) un segundo ácido monocarboxílico, seleccionado entre un ácido graso C8-C22 saturado o insaturado, un ácido monocarboxílico ramificado o alicíclico sin heteroátomos o un ácido alicíclico monocarboxílico que contiene heteroátomos, por ejemplo, átomos de oxígeno o de azufre, un ácido aril alquil monocarboxílico como ácido hidroxifenil alquil monocarboxílico, ácido alcoxifenil alquil monocarboxílico, ácido halogenofenil alquil monocarboxílico, un ácido policíclico monocarboxílico, tal como ácido naftil alquil monocarboxílico, o mezclas de los mismos, y

(c) un catalizador que contiene hierro, y

(d) un disolvente no acuoso;

ii) calentar dicha mezcla a una temperatura de entre 250 y 380 °C, preferentemente entre 270 y 340 °C durante al menos 10 h y de forma continuada eliminar agua y CO₂ de la mezcla mientras la reacción tiene lugar,

iii) una vez que la reacción se termina, la mezcla se destila hasta presión reducida, y el producto de reacción se obtiene en el destilado;

caracterizado por que el catalizador (c) es un óxido Fe²⁺/Fe³⁺ mixto.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el catalizador (c) se utiliza en la forma de un polvo con un tamaño de partículas promedio en el intervalo de 1 - 500 nm, preferentemente con un tamaño de partículas promedio de 1 - 50 nm, y preferentemente 1 - 5 nm.

3. Un método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el catalizador (c) se utiliza en cantidades del 5 % en moles de Fe²⁺ al 15 % en moles Fe²⁺, calculado sobre los moles de todos los ácidos carboxílicos (a) y (b) en la mezcla de reacción.

4. Un método, de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el ácido monocarboxílico (a) se selecciona entre el grupo de ácido benceno monocarboxílico, ácido tolueno monocarboxílico, ácidos halogenobenceno monocarboxílicos, ácidos halogenotolueno monocarboxílicos, ácido alcoxibenceno monocarboxílico, ácido dialquilaminobenceno monocarboxílico, ácido hidroxibenceno monocarboxílico, ácido trifluorometano benceno monocarboxílico o ácidos heteroaromáticos monocarboxílicos, tales como ácido furanil monocarboxílico o ácido tiofenil monocarboxílico o ácido monocarboxílico policíclico, tal como ácido naftaleno monocarboxílico.

5. Un método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el disolvente no acuoso se selecciona entre sulfolano, tetraglima, n-metil-2-pirrolidona, quinolina, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona triclوروبenceno, 1,4-butanodiol, tetradecano, aceite mineral, naftaleno o una mezcla eutéctica de difeniléter y bifenilo.

6. Un método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la etapa de reacción (ii) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de 10 h a 24 h.

7. Un método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de N₂ o Ar.

8. Un método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la relación molar entre (a) y (b) está comprendida en el intervalo de 1: 2 a 2:1, la relación preferida es 1,2:1.