

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 236**

51 Int. Cl.:

C07C 45/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014 PCT/EP2014/064211**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15001032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 14734507 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 3016926**

54 Título: **Método para acilar un compuesto aromático**

30 Prioridad:

05.07.2013 EP 13175354

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

27.09.2017

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**HÖLDERICH, WOLFGANG;
EISENACHER, MATTHIAS;
AREND, MATTHIAS y
VENSCHOTT, MORITZ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 634 236 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

Método para acilar un compuesto aromático

Campo técnico

La presente invención se refiere a la acilación de compuestos aromáticos.

5 Antecedentes de la invención

Los compuestos aromáticos se acilan mediante reacciones de Friedel-Crafts habitualmente en presencia de ácidos de Lewis, típicamente AlCl_3 , BF_3 o ZnCl_2 , usados como catalizadores homogéneos. Sin embargo, estos catalizadores son muy tóxicos y corrosivos. Además, se usan cantidades elevadas de catalizadores, y es necesario separar de la mezcla de reacción el catalizador después de que la reacción se termina completamente, lo cual es más bien difícil. Además, en el procedimiento de tratamiento, se produce una gran cantidad de sales debido a la neutralización, que se ha de desechar de manera costosa y difícil. El catalizador no se puede regenerar, y necesita ser destruido, provocando también la formación de aguas residuales.

Para superar estos problemas, se ha propuesto usar catalizadores heterogéneos. El documento US 5.817.878 propone usar zeolitas específicas. Sin embargo, las zeolitas propuestas son muy caras, y la reacción necesita temperaturas elevadas, lo que incrementa los costes energéticos para la reacción. Estos catalizadores tienden a tener un tiempo de servicio corto debido a la formación de coque, y necesitan ser regenerados en intervalos cortos a temperaturas muy elevadas, típicamente a temperaturas por encima de 550°C .

G.D. Yadav describe en Org. Proc. Res. Dev. 6, 706-713 (2002) la acilación de anisol con anhídrido acético en presencia de Amberlyst 15 o Amberlyst 36, que son resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticulares.

Sin embargo, se ha mostrado que estos tipos de resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticulares se desactivan muy rápido, y que su eficiencia descrita mediante conversión y selectividad cae muy rápidamente durante la reacción. Esto es muy desventajoso para su uso en una aplicación industrial, ya que las resinas necesitan ser cambiadas a intervalos cortos, conduciendo a la interrupción de la producción y a mayores costes para la producción de compuestos aromáticos acilados. Además, se ha observado que estos catalizadores tienen tendencia a tener un tiempo de servicio corto del catalizador. El tiempo de servicio corto conduce al hecho de que tales catalizadores necesitan ser intercambiados frecuentemente, conduciendo a costes adicionales y a la interrupción indeseada de la producción de compuestos aromáticos acilados. Como consecuencia, el rendimiento de espacio-tiempo (STY) puede ser malo.

30 Sumario de la invención

Por lo tanto, el problema a resolver por la presente invención es incrementar el tiempo de servicio de los catalizadores y describir un procedimiento energéticamente eficiente que opere a temperaturas moderadas.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el método de la reivindicación 1 es capaz de resolver todos estos problemas.

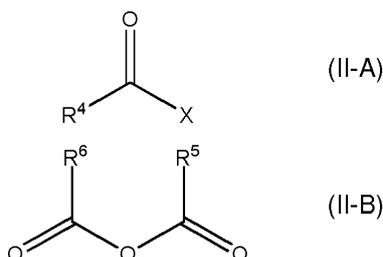
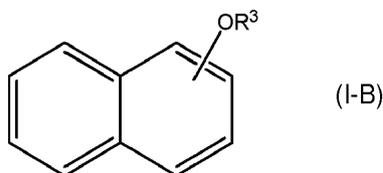
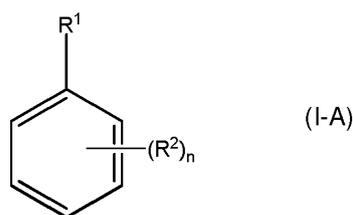
35 Se ha mostrado que se pueden usar resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticulares específicas para alcanzar tiempos de servicio notablemente más prolongados de los catalizadores sin ofrecer el problema de que estos catalizadores se desactiven muy rápidamente. Esto permite la producción constante, que conduce a un rendimiento de espacio-tiempo (STY) elevado.

40 Además, se ha encontrado que este método es muy ventajoso en el sentido de que no se necesita ningún disolvente para llevar a cabo el presente procedimiento. Además de eso, no se ha de llevar a cabo ninguna separación complicada del catalizador. Se ha encontrado adicionalmente que esto es particularmente ventajoso por cuanto la acilación termina predominantemente, eventualmente después de una etapa de isomerización intermedia, en la posición para con respecto a los sustituyentes alquilo o alcoxi que estén presentes en el compuesto aromático que se va a acilar.

45 Las realizaciones particularmente preferidas son objeto de las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un método para acilar un compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B), caracterizado por que el compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) en presencia de una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que tiene una contracción de agua a fenol de entre 25% y 40%



en las que $n = 0$ a 3 , preferiblemente $n = 0$ o 1 ;

- 5 R^1 representa un grupo alquilo de C_{1-4} o un grupo OR^3 ;
- R^2 representa H o un grupo alquilo de C_{1-8} o un grupo cicloalquilo de C_{6-9} ;
- R^3 representa un grupo alquilo de C_{1-8} ;
- R^4 representa un grupo alquilo de C_{1-12} saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo de C_{5-12} saturado o insaturado, o un grupo arilo;
- 10 R^5 y R^6 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo de C_{1-12} saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo de C_{5-12} saturado o insaturado, o un grupo arilo, o juntos forman un grupo alquileno, cicloalquileno o arileno divalente con 2 a 12 átomos de carbono;
- X representa un átomo de halógeno, particularmente Cl o Br.

15 La expresión "independientemente entre sí" significa en este documento, en el contexto de sustituyentes, restos, o grupos, que pueden aparecer simultáneamente sustituyentes, restos, o grupos designados idénticamente con un significado diferente en la misma molécula.

Un grupo "alquilo de C_{x-y} " es un grupo alquilo que comprende x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo un grupo alquilo de C_{1-3} es un grupo alquilo que comprende 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ se considera que es un grupo alquilo de C_4 .

20 Un grupo "cicloalquilo de C_{x-y} " es un grupo cicloalquilo que comprende x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo un grupo cicloalquilo de C_{6-8} es un grupo cicloalquilo que comprende 6 a 8 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, 4-metilciclohexilo o 4-isopropilciclohexilo, respectivamente, se considera un grupo cicloalquilo de C_7 o un grupo cicloalquilo de C_9 , respectivamente.

25 Un grupo "alquileno de C_{x-y} " es un grupo alquileno que comprende x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo un grupo alquileno de C_2-C_6 es un grupo alquilo que comprende 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquileno puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el grupo $-CH(CH_3)-CH_2-$ se considera como un grupo alquileno de C_3 .

30 En el presente documento, la "contracción de agua a fenol" se ha de entender como la contracción en volumen, indicada en %, mediante la cual un volumen dado de la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que se satura con agua se reduce cuando el agua se intercambia por fenol y la resina se satura con fenol. El estado de la resina saturada con agua o saturada con fenol, respectivamente, se logra cuando el volumen de la resina que se coloca en una columna de vidrio permanece constante al percolar la resina con agua o con fenol, respectivamente. Puesto que el fenol es sólido a temperatura ambiente, todas las operaciones para medir la contracción de agua a fenol se realizan a una temperatura de $45^\circ C$.

El compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) en presencia de una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que ofrece una contracción de agua a fenol entre 25% y 40%. Esas resinas son fuertemente ácidas debido a los grupos ácido sulfónico. Se ha observado que las resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico del tipo gel no son adecuadas para la invención. Además, se ha observado que la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular, que tiene una contracción de agua a fenol más pequeña que 25%, tienen tiempos de servicio cortos.

Preferiblemente, la contracción de agua a fenol está entre 28% y 35%.

Se prefiere que la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular sea un poliestireno que esté reticulado mediante divinilbenceno, en el que el nivel de reticulación está entre 5 y 17%, preferiblemente entre 5 y 13%.

La resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular más preferida es la resina que está comercialmente disponible con el nombre comercial Amberlyst™ 16 WET de Dow Chemicals.

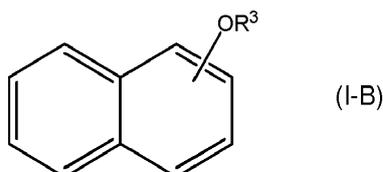
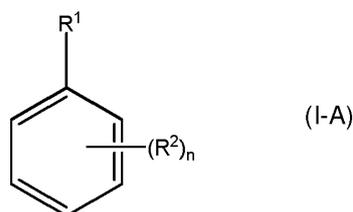
Se ha encontrado que esta resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular como se describe anteriormente muestra un comportamiento mucho más ventajoso que otras resinas de intercambio. Particularmente muestra menos desactivación. Esto conduce a la ventaja significativa de que este tipo de resina específica se puede usar durante un período de tiempo mucho más prolongado como catalizador para la reacción de acilación, y, por tanto, los intervalos para la reactivación o sustitución de las resinas son notablemente más prolongados en comparación con otras resinas. En un procedimiento industrial, esto conduce a costes significativamente menores para la reacción, que dan como resultado un incremento del rendimiento de espacio-tiempo (STY).

Si es necesaria una regeneración o reactivación de la resina, se puede llevar a cabo en condiciones suaves, particularmente a temperaturas entre 15°C y 80°C, preferiblemente entre 20° y 50°C. Esto es muy atractivo en vista de los costes energéticos. La reactivación se puede llevar a cabo mediante tratamiento del catalizador con ácidos minerales fuertes, particularmente con HCl o HNO₃ acuosos a una temperatura de entre 15°C y 80°C, preferiblemente de entre 20° y 50°C, seguido del lavado con agua.

Las resinas de la marca Amberlyst se han desarrollado y comercializado en el pasado desde Rohm and Haas (ahora: Dow Chemicals). En general, hay dos tipos diferentes de resinas, uno del tipo gel, y siendo la otra macrorreticular. Los catalizadores de tipo gel no tienen poros permanentes, mientras que las resinas macrorreticulares tienen macroporos (poros permanentes) y están compuestas de partículas de microgel esféricas pequeñas aglomeradas juntas para formar un agrupamiento. Estos agrupamientos de partículas de microgel se pegan juntos en las interfaces. La porosidad surge de los espacios vacíos entre los agrupamientos. Estas resinas macrorreticulares se hinchan al entrar en contacto con disolventes. Las propiedades de hinchamiento son un parámetro importante de las resinas. Un parámetro particularmente importante y característico para las propiedades de las resinas es la contracción de agua a fenol.

Se ha postulado que las resinas usadas en el método de la invención son ventajosas debido a que sus sitios activos en los poros de las resinas permiten a los agentes reaccionantes entrar al catalizador y a los productos abandonar el catalizador después de que tuvo lugar la reacción catalítica.

El compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B).



En una realización, el resto R¹ representa un grupo alquilo de C₁₋₄. El grupo alquilo de C₁₋₄ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo o terc.-butilo. Preferiblemente, el grupo alquilo de C₁₋₄ es metilo o etilo o isopropilo, lo más preferible un grupo metilo o etilo.

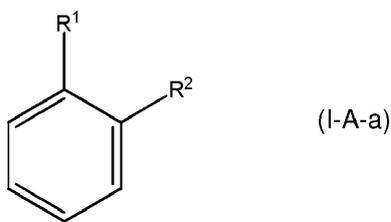
En otra realización, el resto R¹ representa un grupo OR³.

R² representa H o un grupo alquilo de C₁₋₈, particularmente un grupo alquilo de C₁₋₄, o un grupo cicloalquilo de C₆₋₉, particularmente un grupo cicloalquilo de C₆₋₈.

Los ejemplos adecuados de compuestos aromáticos de fórmula (I-A) o de fórmula (I-B) son:

- 5 - 1,2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno, 1,4-dimetilbenceno, 1,2-dietilbenceno, 1,3-dietilbenceno, 1,4-dietilbenceno;
- 1,2,3-trimetilbenceno, 1,2,3-trietilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, 1,3,5-trietilbenceno, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,2,4-trietilbenceno;
- 10 - metoxibenceno (anisol), etoxibenceno (fenol), propoxibenceno, isopropoxibenceno, butoxibenceno, isobutoxibenceno, 2-metilanisol, 3-metilanisol, 2-etilanisol, 3-etilanisol, 2-isopropilanisol, 3-isopropilanisol, 2-propilanisol, 3-propilanisol, 2-butilanisol, 3-butilanisol, 1-etoxi-3-etilbenceno, 2,3-dimetilanisol, 2,5-dimetilanisol;
- 1,2-dimetoxibenceno (veratrol), 1,3-dimetoxibenceno, 1,4-dimetoxibenceno, 1,2-dietoxibenceno, 1,3-dietoxibenceno, 1,2-dipropoxibenceno, 1,3-dipropoxibenceno;
- 1,2,3-trimetoxibenceno, 1,2,3-trietoxibenceno, 1,3,5-trimetoxibenceno, 1,3,5-trietoxibenceno;
- 15 - 1-metoxinaftaleno, 2-metoxinaftaleno

El compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) es preferiblemente un compuesto aromático de fórmula (I-A-a).

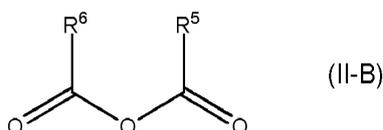


Para la fórmula (I-A-a), en una realización se prefiere que R¹ = R², preferiblemente R¹ = R² = CH₃.

Para la fórmula (I-A-a), en otra realización se prefiere que R¹ = OCH₃, preferiblemente R¹ = OCH₃ y R² = H.

- 20 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos aromáticos de fórmula (I-A), en la que tanto R¹ como R² representan grupos alquilo, se pueden acilar mediante el método de la presente invención. Particularmente, hasta ahora no se conocía que, por ejemplo, el o-xileno se puede acilar para producir los compuestos de 1,2-dimetil-4-acilbenceno, particularmente, 1,2-dimetil-4-acetilbenceno (=1-(3,4-dimetilfenil)etanona), en presencia de un catalizador heterogéneo. Además, fue muy sorprendente que la acilación fue posible a las temperaturas particularmente bajas
- 25 de entre 10°C y 200°C, particularmente entre 60°C y 120°C, preferiblemente entre 80°C y 110°C.

El compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B).



- 30 R⁴ representa un grupo alquilo de C₁₋₁₂ saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo de C₅₋₁₂ saturado o insaturado, o un grupo arilo;

R⁵ y R⁶ representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo de C₁₋₁₂ saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo de C₅₋₁₂ saturado o insaturado, o un grupo arilo, o juntos forman un grupo alquileno, cicloalquileno o arileno divalente con 2 a 12 átomos de carbono;

X representa un átomo de halógeno, particularmente Cl o Br. Preferiblemente, X representa Cl.

- 35 Por lo tanto, los agentes acilantes son anhídridos de ácidos carboxílicos o haluros de acilo.

El anhídrido puede ser un anhídrido simétrico (R⁵=R⁶) o un anhídrido mixto (anhídrido no simétrico) (R⁵ es diferente

de R⁶). Preferiblemente, los restos R⁵ y R⁶ son idénticos, es decir, los anhídridos preferidos son anhídridos simétricos (R⁵=R⁶).

5 El anhídrido se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, anhídrido ftálico, hexahidroisobenzofuran-1,3-diona, anhídrido malónico, anhídrido glutárico, anhídrido adípico y anhídrido pimélico. Se prefiere particularmente anhídrido acético.

El haluro de acilo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de propionilo, cloruro de isobutirilo, bromuro de isobutirilo, cloruro de pivaloilo, bromuro de pivaloilo, cloruro de crotonoilo, bromuro de crotonoilo, cloruro de benzoilo, bromuro de benzoilo, cloruro de hexahidrobenzoilo y bromuro de hexahidrobenzoilo.

10 Se prefiere que el agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) sea de la fórmula (II-B), y es particularmente anhídrido de ácido acético.

El compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) y el agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se hacen reaccionar ventajosamente en presencia de la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular en fase líquida, que comprende el compuesto mencionado de fórmula (I-A) o (I-B) y agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B).

15 Principalmente, es posible añadir un disolvente orgánico a la mezcla de reacción. Los ejemplos para los disolventes orgánicos son hidrocarburos alifáticos o aromáticos, hidrocarburos alifáticos o aromáticos halogenados, éteres alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, y disolvente orgánico polar. El disolvente orgánico también se puede usar como mezclas de disolventes.

20 La cantidad de disolventes se selecciona habitualmente de manera que se pueda variar fácilmente la relación entre disolvente y compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B).

25 Se ha mostrado que la reacción se puede llevar a cabo preferiblemente en ausencia de cualesquiera disolventes orgánicos adicionales. Además de eso, uno de los materiales de partida se puede usar como disolvente. Por lo tanto, se prefiere no usar ningún disolvente adicional. Puesto que no se necesita separar disolventes de los compuestos aromáticos acilados, el procedimiento implica menos trabajo, menos coste, menos consumo energético, y menos tratamiento del material residual.

Por tanto, se prefiere que el compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se haga reaccionar en ausencia de cualesquiera disolventes orgánicos con el agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) en presencia de la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular.

30 El compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar con el agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) en presencia de una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que tiene una contracción de agua a fenol como se describe anteriormente, y opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente en ausencia de cualesquiera disolventes orgánicos.

35 La cantidad de compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) se selecciona preferiblemente en una cantidad de manera que la relación molar de compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) a agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) esté entre 0,1 y 35, particularmente entre 0,5 y 30, preferiblemente entre 0,6 y 20, más preferiblemente entre 1 y 10.

La cantidad de la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular puede variar en intervalos relativamente grandes.

Principalmente hay dos métodos adecuados para la reacción.

40 En el primero de estos métodos, la reacción del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se lleva a cabo de manera discontinua, por ejemplo en un reactor en suspensión.

45 En la manera discontinua, la cantidad de resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular a compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se puede variar en intervalos grandes, y se escoge particularmente ajustada a los materiales de partida y al tamaño del lote. En ciertos casos, esta cantidad varía de 0,01 a 800% en peso. Particularmente, se escoge una cantidad que está preferiblemente entre 0,01 y 50% en peso, preferiblemente entre 1 y 20% en peso.

La secuencia de la adición de los materiales de partida no es crítica en la manera discontinua de la reacción. Tras añadir el material de partida, la reacción se produce preferiblemente bajo agitación y calefacción a la temperatura deseada.

50 En el segundo de los métodos anteriores, la reacción del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se lleva a cabo de manera continua, por ejemplo en un reactor de flujo pistón.

En la manera continua, se prefiere que la velocidad espacial horaria en peso (WHSV) sea 0,01-10 por hora, preferiblemente 0,02-3 por hora, más preferiblemente 0,05-3 por hora.

En la manera continua, la reacción se produce preferiblemente en un reactor de lecho fijo tubular, o en un reactor de múltiples tubos, o en un reactor de lecho móvil, o en un reactor de lecho fluidizado, o en un reactor de platos con un lecho fijo de la resina.

5 El compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) y el agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se pueden añadir separadamente o como una mezcla de los mismos.

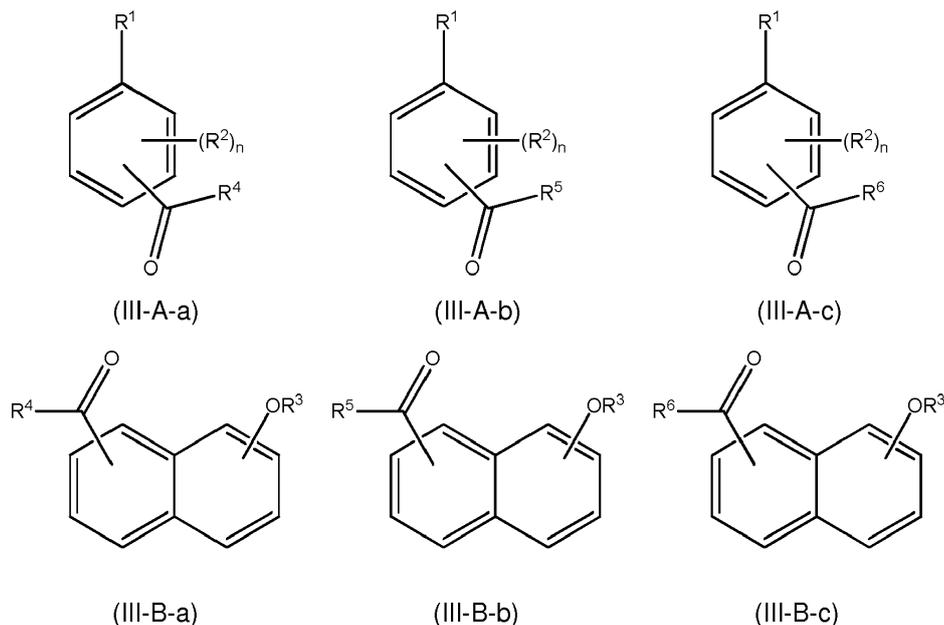
El tiempo de reacción (τ) del material en el lecho fijo varía típicamente entre 0,5 segundos y 10 horas, particularmente entre 30 segundos y 3 horas, preferiblemente entre 2 minutos y 1 hora.

10 Se prefiere que la reacción del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se lleve a cabo a una temperatura de entre 10°C y 200°C, particularmente entre 60°C y 120°C, preferiblemente entre 80°C y 110°C.

Habitualmente, la reacción se produce a presión ambiental; sin embargo, también se puede aplicar una mayor presión o una presión reducida. En el caso de llevar a cabo la reacción a una temperatura por encima del punto de ebullición de los materiales de partida o del disolvente orgánico, la reacción o los productos formados se pueden producir en una vasija de reacción cerrada a presión autógena.

15 Al final de la reacción, la mezcla de reacción abandona el reactor. Si la resina está fija en el reactor, no se ha de llevar a cabo ninguna separación adicional del catalizador. Si la resina no está fija en el reactor, el catalizador se puede separar fácilmente mediante filtración o decantación del producto de reacción.

20 Al final de la reacción se obtiene una fase líquida que comprende el compuesto aromático acilado formado por la reacción acilante descrita. Preferiblemente, el compuesto aromático acilado tiene la fórmula (III-A-a) o (III-A-b) o (III-A-c) o (III-B-a) o (III-B-b) o (III-B-c).



El compuesto aromático acilado se puede aislar y purificar adicionalmente mediante destilación o recristalización en un disolvente adecuado.

25 Se ha observado que la reacción de acilación tiene lugar predominantemente en la posición para de los sustituyentes alquilo o alcoxi que están presentes en el compuesto aromático que se va a acilar. En los casos en los que la acilación no tiene lugar principalmente en la posición para, el compuesto formado se puede isomerizar fácilmente al compuesto con el grupo acilo en la posición para. La isomerización del intermedio se puede llevar a cabo particularmente mediante el método descrito por E. Fromentin, J.-M. Coustard y M. Guisnet en J. Catal. 190, 433-438 (2000).

30 Además, se ha observado que se puede evitar en gran medida la acilación múltiple mediante los parámetros y la estequiometría de la reacción. Los productos de reacción formados por una reacción de acilación que tuvo lugar en una posición diferente en el anillo aromático, o por acilaciones múltiples, son típicamente desfavorables ya que son los productos de reacción indeseados y, por lo tanto, disminuyen la conversión hasta el compuesto deseado e incrementan el trabajo para su separación de los productos indeseados.

35 Se prefiere que el grupo acilo esté en la posición para con respecto al grupo R¹.

El compuesto aromático acilado formado mediante la reacción acilante descrita se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en 1-(4-metoxifenil)-etanona, 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanona, 1-(4-metoxifenil)propan-1-ona, 1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona; 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanona, 1-(6-metoxinaftalen-2-il)propan-1-ona, 1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-(p-tolil)etanona, 1-(p-tolil)propan-1-ona, 2-metil-1-(p-tolil)propan-1-ona; 1-(3,4-dimetilfenil)etanona, 1-(3,4-dietilfenil)etanona, 1-(3,4-dimetilfenil)propan-1-ona, 1-(3,4-dimetilfenil)-2-metilpropan-1-ona, 1-mesitiletanona y 1-(2,3,4-trimetilfenil)etanona.

Particularmente importante es la acilación de 2-metoxinaftaleno, que conduce a 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanona, que es un material de partida importante para la síntesis de S-Naproxeno (=S)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)but-1-en-2-ol o ácido (+)-(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico), que es un fármaco analgésico y antiinflamatorio importante.

10 Se ha encontrado que el presente método para acilar un compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) muestra buena conversión y selectividad excelentemente elevada.

El término "conversión" se define en el presente documento de la siguiente manera:

$$\text{conversión} = \left(1 - \left(\frac{a_{\text{final}}}{a_{\text{comienzo}}} \right) \right) * 100$$

15 en la que a_{final} representa el número de moles del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) que está presente en la mezcla de reacción después de la reacción, y a_{comienzo} representa el número de moles del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) que está presente al comienzo de la reacción.

El término "selectividad" se define en el presente documento de la siguiente manera:

$$\text{selectividad} = \left(1 - \left(\frac{b_{\text{acilo}}}{(a_{\text{comienzo}} - a_{\text{final}})} \right) \right) * 100$$

20 en la que a_{comienzo} representa el número de moles del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) que está presente al comienzo de la reacción, y b_{acilo} representa el número de moles del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) que es acilado por la reacción.

El término "rendimiento" se define en el presente documento de la siguiente manera:

$$\text{rendimiento} = (\text{conversión} * \text{selectividad}) / 100$$

Ejemplos

25 La presente invención se ilustra adicionalmente, sin embargo, no limitado a ellos, mediante los siguientes experimentos.

Resinas

Amberlyst™ 16 WET es una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que tiene una contracción de agua a fenol de 32% y un nivel de reticulación de 12%.

30 Amberlyst™ 15 WET es una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que tiene una contracción de agua a fenol de 13% y un nivel de reticulación de 20%.

Amberlyst™ 36 WET es una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que tiene una contracción de agua a fenol de 20% y un nivel de reticulación de alrededor de 18%. Amberlyst™ 31 WET es una resina de intercambio de ácido sulfónico de tipo gel que tiene una contracción de agua a fenol de 47%.

35 Ejemplo 1: Acilación de anisol de manera continua

La resina se ha preacondicionado durante una hora para ponerla en contacto con la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

40 Se añadieron 13 ml de Amberlyst™ 16 WET (Dow Chemicals) a un reactor de lecho fijo tubular orientado verticalmente equipado con un manto calefactor. El reactor de lecho fijo se calentó entonces hasta una temperatura de 110°C. En la parte superior del reactor se introdujo al reactor por medio de una bomba de membrana, a una velocidad espacial horaria en peso (WHSV) de 0,2 por hora, una mezcla de anisol y anhídrido acético en una relación molar de anisol a anhídrido acético de 0,9. La mezcla de reacción se eliminó continuamente en la parte inferior del reactor. La conversión y selectividad como se definen anteriormente se determinan analizando muestras mediante cromatografía de gases a los tiempos de servicio de reacción indicados en la tabla 1.

Tabla 1. Conversión, selectividad y rendimiento de la acilación de anisol.

Tiempo de servicio [h]	Conversión [%]	Selectividad [%]	Rendimiento [%]
2	22	95	20,9
100	15	95	14,3
220	14	95	13,3

Los resultados del ejemplo 1 muestran que la conversión y selectividad permanecen también a tiempos de servicio prolongados en un nivel elevado. Por tanto, la resina de intercambio no se desactiva rápidamente.

5 Reactivación del catalizador

El catalizador Amberlyst™ 16 WET se reactivó, después de un tiempo de servicio de 220 horas en el ejemplo 1, de la siguiente manera:

10 5 g del catalizador a reactivar se trataron a temperatura ambiente (25°C) durante 30 minutos mediante 200 ml de HNO₃ 3M acuoso. La resina se lavó entonces con agua destilada para eliminar cualquier exceso de HNO₃ de la superficie de la resina. Después, el catalizador se puede usar nuevamente, y muestra esencialmente el mismo nivel de conversión y selectividad que el que presenta Amberlyst™ 16 WET reciente.

Ejemplo 2: Acilación de anisol de manera continua

La resina se preconditionó durante una hora poniéndola en contacto con la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

15 Se añadieron 400 ml de Amberlyst™ 16 WET (Dow Chemicals) a un reactor de lecho fijo tubular orientado verticalmente equipado con un manto calefactor. El reactor de lecho fijo se calentó entonces hasta una temperatura de 110°C. En la parte superior del reactor se introdujo al reactor por medio de una bomba de membrana, a una velocidad espacial horaria en peso (WHSV) de 0,02 por hora, una mezcla de anisol y anhídrido acético en una relación molar de anisol a anhídrido acético de 0,9. La mezcla de reacción se eliminó de forma continua en la parte inferior del reactor. La conversión y selectividad como se definen anteriormente se determinan analizando muestras de cromatografía de gases a los tiempos de servicio de reacción indicados en la tabla 2.

Tabla 2. Conversión, selectividad y rendimiento de la acilación de anisol.

Tiempo de servicio [h]	Conversión [%]	Selectividad [%]	Rendimiento [%]
55	23	98	22,5
457	22	94	20,7
652	22	94	20,7
1000	22	94	20,7

25 Los resultados del ejemplo 2 muestran que la conversión y selectividad permanecen también a tiempos de servicio prolongados al casi el mismo nivel elevado. Por tanto, la resina de intercambio no se desactiva rápidamente.

Ejemplo 3: Acilación de anisol de manera continua (comparación)

La resina se preconditionó durante una hora poniéndola en contacto con la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

30 Se añadieron 3 ml de Amberlyst™ 31 WET (Dow Chemicals), que es una resina de intercambio de ácido sulfónico de tipo gel y no una resina de intercambio de ácido sulfónico macrorreticular (como en los ejemplos 1 y 2), a un reactor de lecho fijo tubular orientado verticalmente equipado con un manto calefactor. El reactor de lecho fijo se calentó entonces hasta una temperatura de 110°C. En la parte superior del reactor se introdujo al reactor por medio de una bomba de membrana, a una velocidad espacial horaria en peso (WHSV) de 5 por hora, una mezcla de anisol y anhídrido acético en una relación molar de anisol a anhídrido acético de 0,9. La mezcla de reacción se eliminó de forma continua en la parte inferior del reactor. La conversión y selectividad como se definen anteriormente se determinan analizando muestras mediante cromatografía de gases a los tiempos de servicio de reacción indicados en la tabla 3.

Tabla 3. Conversión, selectividad y rendimiento de la acilación de anisol usando una resina de intercambio de tipo gel.

Tiempo de servicio [h]	Conversión [%]	Selectividad [%]	Rendimiento [%]
2	11	96	10,6
4	6	100	6
6	1	100	1

5 Los resultados del ejemplo 3 muestran que la conversión al comienzo es muy lenta, y cae rápidamente hasta un valor de casi una ausencia de conversión.

Por tanto, la resina de intercambio de tipo gel se desactiva rápidamente.

Ejemplo 4: Acilación de anisol de manera continua (comparación)

La resina se ha preacondicionado durante una hora poniéndola en contacto con el medio de reacción a temperatura ambiente.

10 Se añadieron 3 g de Amberlyst™ 15 WET (Dow Chemicals) a un reactor de lecho fijo tubular orientado verticalmente equipado con un manto calefactor. El reactor de lecho fijo se calentó entonces hasta una temperatura de 110°C. En la parte superior del reactor se introdujo al reactor por medio de una bomba de membrana, a una velocidad espacial horaria en peso (WHSV) de 0,2 por hora, una mezcla de anisol y anhídrido acético en una relación molar de anisol a anhídrido acético de 1,2. La mezcla de reacción se eliminó de forma continua en la parte inferior del reactor. La conversión y selectividad como se definen anteriormente se determinan analizando muestras mediante cromatografía de gases a los tiempos de ejecución de la reacción indicados en la tabla 4.

Tabla 4. Conversión, selectividad y rendimiento de la acilación de anisol usando una resina de intercambio Amberlyst 15™ WET.

Tiempo de funcionamiento [min]	Conversión [%]	Selectividad [%]	Rendimiento [%]
45 (=0.75 h)	62	98	60,8
180 (= 3 h)	19	98	18,6
300 (=5 h)	11	98	10,8

20 Los resultados del ejemplo 4 muestran, en comparación con los ejemplos 1 y 2, que la conversión cae significativamente más rápido cuando se usa Amberlyst™ 15 WET que cuando se usa Amberlyst™ 16 WET.

Ejemplo 5: Acilación de 2-metoxinaftaleno: de manera por lotes (discontinua)

25 En un matraz de 100 ml que está equipado con un separador de agua, se añadieron 1 g (6,3 mmoles) de 2-metoxinaftaleno, 19 g (186 mmoles) de anhídrido acético, y 6 g de Amberlyst™ 16 WET (Dow Chemicals). La mezcla se calentó entonces con agitación a una temperatura de 90°C. Después de 66 horas de tiempo de reacción, la mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía de gases. La conversión de 2-metoxinaftaleno fue 90,6%, y la selectividad por 2-acetil-6-metoxinaftaleno fue 59,4% (rendimiento = 53,8%).

Ejemplo 6: Acilación de anisol: de manera por lotes (discontinua)

30 En un matraz de 250 ml equipado con un separador de agua, se añadieron 14,3 g (132 mmoles) de anisol, 13,5 g (132 mmoles) de anhídrido acético, y 0,72 g de Amberlyst™ 16 WET (Dow Chemicals). La mezcla se calentó entonces con agitación hasta una temperatura de 60°C. Después de un tiempo de reacción de 6 horas, la mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía de gases. La conversión del anisol fue 92,6%, y la selectividad por 1-(4-metoxifenil)etanonona fue 94,5% (rendimiento = 87,5%).

Ejemplo 7: Acilación de anisol: de manera por lotes (discontinua) (comparación)

35 En un matraz de 250 ml equipado con un separador de agua, se añadieron 10 g (92 mmoles) de anisol y 0,5 g de los catalizadores mencionados en la tabla 5, y se calentó hasta 60°C. A la mezcla de reacción se añadieron mediante una bomba 9,4 g (92 mmoles) de anhídrido acético durante 4 horas. Después de que se terminó la adición de anhídrido acético, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía de gases.

Tabla 5. Conversión, selectividad y rendimiento de las diferentes resinas catalíticas.

Catalizador	Conversión [%]	Selectividad [%]	Rendimiento [%]
Amberlyst™ 15 WET	55	97	53,5
Amberlyst™ 31 WET	26	100	26
Amberlyst™ 36 WET	36	100	36

Los resultados de la tabla 5 muestran que las resinas Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 31 y Amberlyst™ 36 tienen una conversión y rendimiento mucho menores que la Amberlyst™ 16 como se usa en el ejemplo 6.

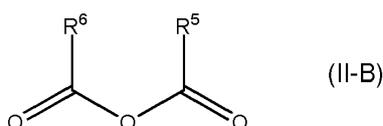
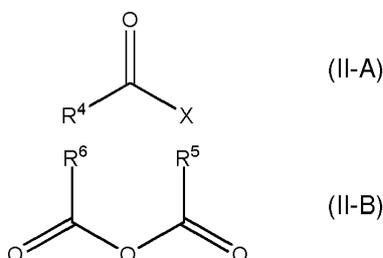
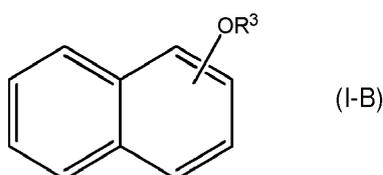
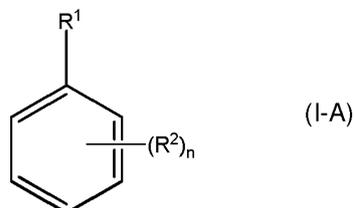
5 Ejemplo 8: Acilación de 1,2-dimetilbenceno: de manera por lotes (discontinua)

En un matraz de 100 ml equipado con un separador de agua, se añadieron 10 g (94 mmoles) de 1,2-dimetilbenceno (o-xileno), 20,9 g (102 mmoles) de anhídrido acético y 6,2 g de Amberlyst™ 16 WET (Dow Chemicals). La mezcla se calentó entonces con agitación hasta una temperatura de 110°C. Después de 24 horas de tiempo de reacción, la mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía de gases. La conversión de 1,2-dimetilbenceno fue 66,3%, y la selectividad por 3,4-dimetilacetofenona fue 9,8% (rendimiento = 6,5%).

La selectividad se puede incrementar adicionalmente usando una mayor cantidad de catalizador y la optimización de los parámetros de reacción.

REIVINDICACIONES

1. Método para acilar un compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B), caracterizado por que el compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) en presencia de una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que tiene una contracción de agua a fenol entre 25% y 40%

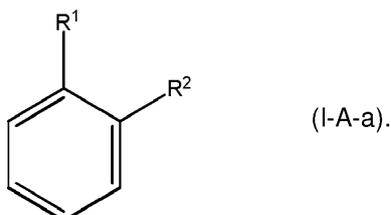


en las que $n = 0$ a 3, preferiblemente $n = 0$ o 1;

- 10 R^1 representa un grupo alquilo de C_{1-4} o un grupo OR^3 ;
 R^2 representa H o un grupo alquilo de C_{1-8} o un grupo cicloalquilo de C_{6-9} ;
 R^3 representa un grupo alquilo de C_{1-8} ;
 R^4 representa un grupo alquilo de C_{1-12} saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo de C_{5-12} saturado o insaturado, o un grupo arilo;
- 15 R^5 y R^6 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo de C_{1-12} saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo de C_{5-12} saturado o insaturado, o un grupo arilo, o juntos forman un grupo alquileno, cicloalquileno o arileno divalente con 2 a 12 átomos de carbono;
- X representa un átomo de halógeno, particularmente Cl o Br.

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por que la contracción de agua a fenol está entre 28% y 35%.

- 20 3. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) es de la fórmula (I-A-a)



4. Método según la reivindicación 3, caracterizado por que $R^1 = R^2$, preferiblemente $R^1 = R^2 = CH_3$.
5. Método según la reivindicación 3, caracterizado por que $R^1 = OCH_3$, preferiblemente $R^1 = OCH_3$ y $R^2 = H$.
- 25 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el agente acilante de fórmula

(II-A) o (II-B) es de fórmula (II-B), y es particularmente anhídrido de ácido acético.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la relación molar del compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) a agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) está entre 0,1 y 35, particularmente entre 0,5 y 30, preferiblemente entre 0,6 y 20, más preferiblemente entre 1 y 10.
- 5 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 200°C, particularmente entre 60°C y 120°C.
- 10 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se lleva a cabo de manera discontinua.
10. Método según la reivindicación 9, caracterizado por que la cantidad de resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular a compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) está entre 0,01 y 50% en peso, preferiblemente entre 1 y 20% en peso.
- 15 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción de compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) con un agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) se lleva a cabo de manera continua.
12. Método según la reivindicación 11, caracterizado por que la velocidad espacial horaria en peso (WHSV) es 0,01-10 por hora, preferiblemente 0,02-3 por hora.
- 20 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el compuesto aromático de fórmula (I-A) o (I-B) se hace reaccionar en ausencia de cualesquiera disolventes orgánicos con el agente acilante de fórmula (II-A) o (II-B) en presencia de la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular es una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico macrorreticular que es un poliestireno que está reticulado mediante divinilbenceno.
- 25 15. Método según la reivindicación 14, caracterizado por que el nivel de reticulación está entre 5 y 17%, preferiblemente entre 5 y 13%.