

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 365**

51 Int. Cl.:

C07C 45/51 (2006.01)

C07C 49/457 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2012 PCT/EP2012/053371**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13127441**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2012 E 12708105 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2819983**

54 Título: **Proceso para la preparación de fenilpropanonas sustituidas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.02.2018

73 Titular/es:
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:
STIERLI, DANIEL y
WALTER, HARALD

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 652 365 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

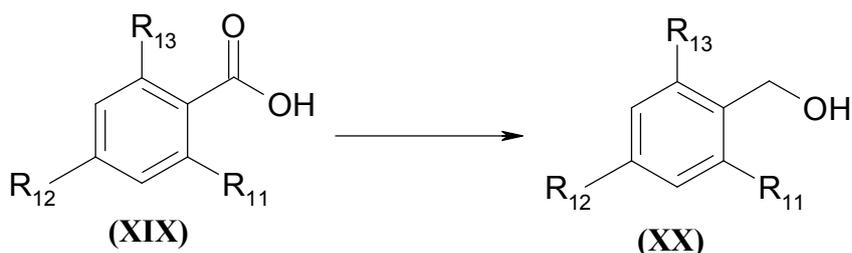
Proceso para la preparación de fenilpropanonas sustituidas

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de fenilos con sustituyentes de tipo propan-2-ona, en particular a la preparación de 1-(2,4,6-trihalofenil)propan-2-onas.

- 5 Los fenilos con sustituyentes de tipo propan-2-ona son intermedios valiosos para la preparación de pirazolcarboxamidas activas como fungicidas, tal como se ha descrito, por ejemplo, en WO 2010/063700.

Se sabe a partir del esquema 3 en la página 11 de WO 2010/063700 que se pueden preparar fenilos con sustituyentes de tipo propan-2-ona de la siguiente forma:

a) reduciendo un compuesto de fórmula XIX para obtener un compuesto de fórmula XX,



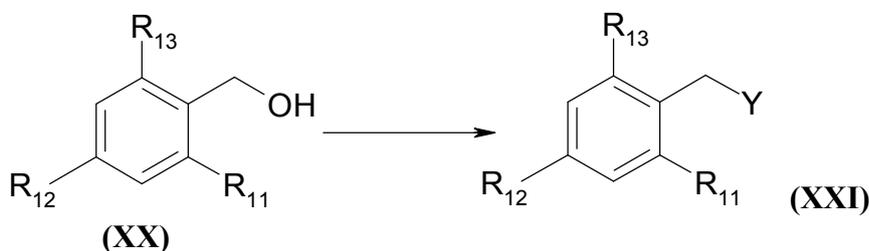
donde R11 es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C6;

R12 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C3-C6, (cicloalquil C3-C6)-(alquino C3-C6), halofenoxi, halofenil-(alquino C3-C6), C(alquil C1-C4)=NO-(alquilo C1-C4), haloalquilo C1-C6,

haloalcoxi C1-C6, haloalqueno C2-C6 o haloalquenoiloxi C2-C6; y

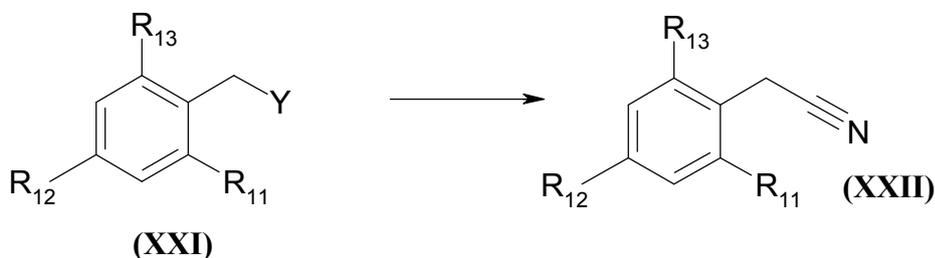
- 15 R13 es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C6;

b) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XX para obtener un derivado bencílico activado de fórmula XXI,



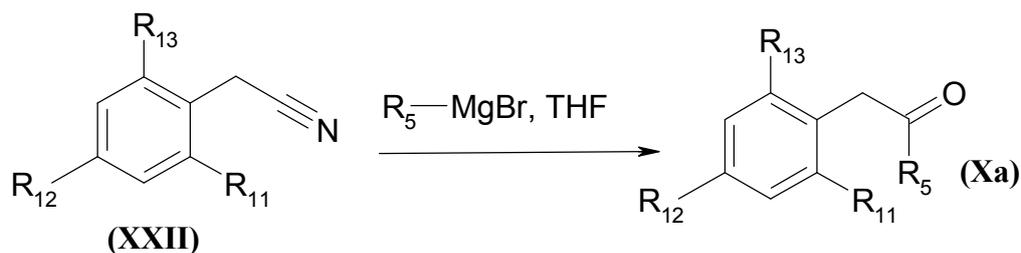
donde Y representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato o tosilato,

c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXI para obtener un derivado nitrilado de fórmula XXII



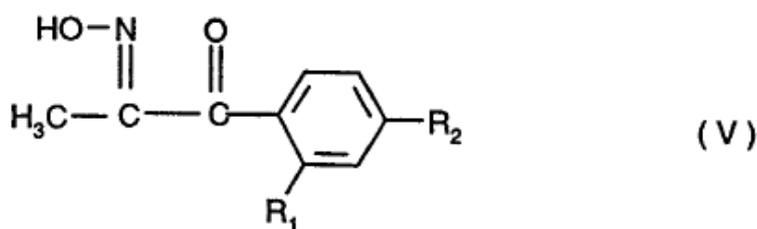
y

d) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXII con un reactivo de Grignard de fórmula R5-MgBr, donde R5 es, por ejemplo, metilo, para obtener el fenilo con un sustituyente de tipo propan-2-ona de fórmula Xa (donde R5 es metilo).

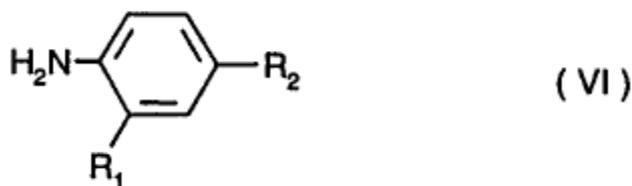


Una desventaja de este proceso de la técnica anterior son los elevados costos de producción debidos al número significativo de pasos de reacción, que hacen que este proceso sea poco rentable y especialmente inadecuado para una producción a gran escala.

- 5 El documento WO 00/34229 describe un proceso para la preparación de una cetona de fórmula V

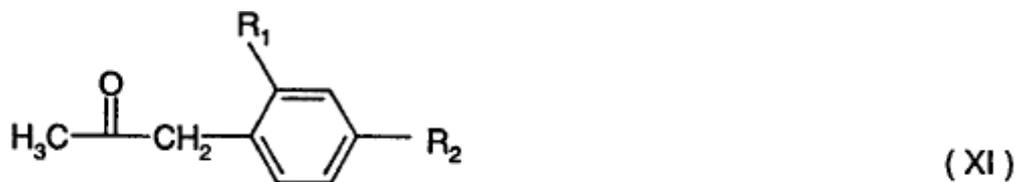


sometiendo a un proceso de diazotación una anilina de fórmula VI



y haciendo reaccionar la sal de diazonio resultante con un acetato de isopropenilo de fórmula X

- 10 y haciendo reaccionar la cetona resultante de fórmula XI



con un nitrito orgánico en presencia de ácido clorhídrico.

- 15 Una desventaja de este proceso es la acumulación de la sal de diazonio, la cual es muy reactiva, en la mezcla de reacción. En general, las sales de diazonio son sensibles a agentes físicos tales como calor, luz, choque, electricidad estática y deshidratación, que pueden provocar explosiones y descomposiciones rápidas e incontrolables.

Otra desventaja es que se necesitan dos equipos diferentes para llevar a cabo las reacciones.

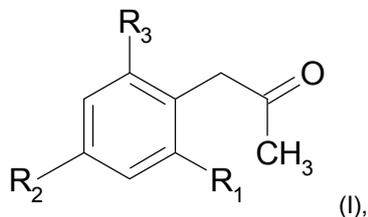
El documento US 2008/221198 pertenece al campo farmacéutico y describe un proceso de arilación de Meerwein para la producción de una propanona disustituida, concretamente, 1-[2-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ona, a partir de una anilina disustituida, concretamente, 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina.

- 20 Li et al., 2007 Synthetic Communications 37(6):985:991 describen un proceso en dos pasos para preparar una variedad de 1-aryl-2-propanonas a partir de diferentes anilinas.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso para la producción de

fenilos con sustituyentes de tipo propan-2-ona que no presente las desventajas del proceso conocido y que permita preparar fenilos con sustituyentes de tipo propan-2-ona con rendimientos elevados y calidad satisfactoria de forma rentable y con menos pasos de reacción.

5 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I)

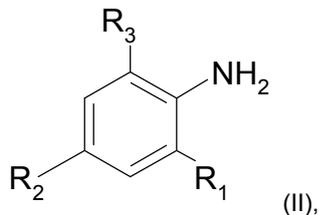


donde

R1, R2 y R3 son halógeno,

comprendiendo el proceso

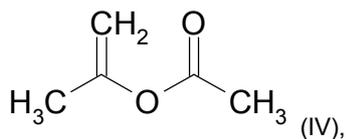
10 a) añadir un compuesto de fórmula (II)



donde R1, R2 y R3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula (I), en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una mezcla que comprende un nitrito orgánico de fórmula (III)

R4-O-N=O (III),

15 donde R4 es alquilo C1-C8, un compuesto de fórmula (IV)

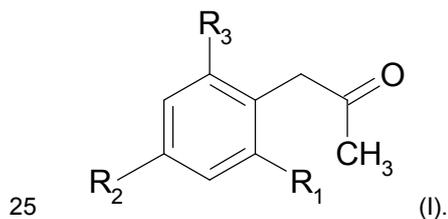


y un disolvente orgánico inerte.

20 El proceso de acuerdo con la invención utiliza materiales de partida fáciles de obtener y atóxicos, sin que sea necesario aislar o acumular sal de diazonio y, por consiguiente, es especialmente adecuado para la preparación a gran escala de un compuesto de fórmula I.

El proceso de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para la producción de compuestos de fórmula I, donde R1, R2 y R3 son todos cloro. Los compuestos de fórmula I que se pueden preparar de forma beneficiosa de acuerdo con el proceso de esta invención se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Compuestos preferidos de fórmula I



N.º	R ₁	R ₂	R ₃
1.01	Cl	Cl	Cl
1.04	Cl	Br	Cl
1.05	Br	Br	Br

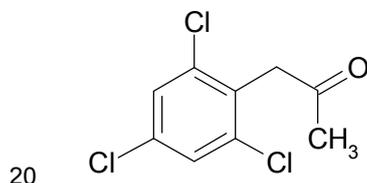
El compuesto de fórmula V se puede preparar preferentemente mediante una reacción en un único paso añadiendo la anilina de fórmula II a una mezcla del acetato de isoprenilo de fórmula IV, un nitrito orgánico de fórmula III y un disolvente. En los compuestos preferidos de fórmula III, R₄ es alquilo C₄-C₇. Un nitrito preferido es nitrito de tert-butilo.

5 La mezcla del acetato de isoprenilo de fórmula IV, un nitrito orgánico de fórmula III y un disolvente puede contener adicionalmente un compuesto de cobre, el cual puede resultar beneficioso para aumentar el rendimiento y/o la calidad del producto. Los compuestos de cobre preferidos son CuO, CuCl₂ o CuSO₄. La cantidad de los compuestos de cobre es preferentemente de un 1-20% mol respecto a la anilina de fórmula II. Una temperatura de -10 °C a 50 °C es beneficiosa para la reacción. No se requiere el aislamiento ni la acumulación de la sal de diazonio para este paso de reacción. Preferentemente, se utiliza el mismo disolvente para la anilina de fórmula II y la mezcla del acetato de isoprenilo de fórmula IV y el nitrito orgánico de fórmula III. Los disolventes orgánicos inertes adecuados son, por ejemplo, cetonas, por ejemplo, acetona, cetona etil metílica (MEK) o nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo. Los disolventes preferidos son acetona y acetonitrilo.

10 Los compuestos de fórmula II y III son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con métodos de uso común en la técnica. Algunos compuestos de fórmula II se pueden adquirir de proveedores comerciales, p. ej., el compuesto de fórmula II en el que R₁, R₂ y R₃ son cloro. El acetato de isoprenilo de fórmula IV se puede adquirir de proveedores comerciales.

Ejemplos de preparaciones:

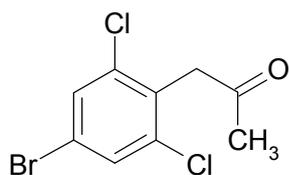
Ejemplo P1: Preparación de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona (CAS del compuesto 1228284-86-3):



25 En un recipiente para sulfonación de 1.5 L dotado de agitación mecánica, embudo de refrigeración, embudo de adición y termómetro en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente que contenía acetona (240 mL), se añadieron acetato de isopropenilo (66 mL, 0.60 mol), nitrito de tert-butilo (40 mL, 0.30 mol) y sulfato cúprico pentahidratado (2.5 g, 0.001 mol). La suspensión resultante de color azul verdoso claro se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2,4,6-tricloroanilina (40 g, 0.20 mol) disuelta en acetona (320 mL) gota a gota durante un periodo de 2 horas. Durante la adición, se observó un burbujeo, la temperatura subió hasta 30 °C y la mezcla se volvió verde. Una hora después de la adición, se obtuvo una solución de color ámbar. La mezcla se agitó durante 6 horas. La finalización de la reacción se confirmó por GC-MS. La mezcla cruda se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte de la acetona y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL), y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 300 mL), agua (2 x 300 mL), una solución de carbonato de potasio (300 mL) y a continuación agua (300 mL). Los componentes acuosos básicos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo (150 mL). Los componentes orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, y los componentes orgánicos se concentraron a presión reducida para obtener 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda (53 g) como un aceite marrón oscuro. El crudo se disolvió nuevamente en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1 M (300 mL), ácido clorhídrico 1 M (100 mL) y agua (200 mL). Las fases orgánicas se secaron y evaporaron para obtener 49 g de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda como un aceite marrón oscuro, que cristalizó.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 2H, CH₂), 7.34 (s, 2H, Ar-H)

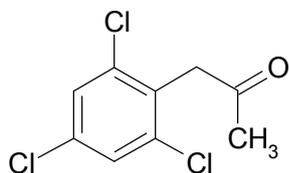
Ejemplo P2: Preparación de 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)propan-2-ona:



- 5 En un recipiente de tres bocas de 50 mL dotado de agitación mecánica, embudo de refrigeración, embudo de adición y termómetro en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente que contenía acetonitrilo (10 mL), se añadieron óxido cuproso (1.5 g, 0.018 mol), acetato de isopropenilo (13.6 mL, 0.125 mol) y nitrito de tert-butilo (1.7 mL, 0.0125 mol). La suspensión roja resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-bromo-2,6-dicloroanilina (2.0 g, 0.0083 mol) disuelta en acetonitrilo (15 mL) gota a gota durante un periodo de 20 minutos. Durante la adición, se observó un burbujeo. La mezcla se agitó a 40°C durante 20 horas. La mezcla cruda roja se hizo pasar a través de celite para eliminar las partículas sólidas y se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. El residuo se disolvió en diclorometano (120 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (40 mL). Los componentes orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)propan-2-ona cruda (2.3 g) como un aceite marrón oscuro.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.25 (s, 3H, CH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂), 7.50 (s, 2H, Ar-H)

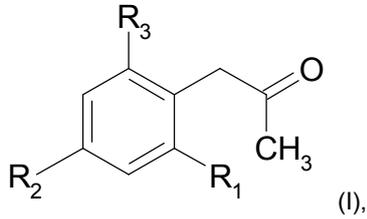
Ejemplo P3: Preparación de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona:



- 15 Se enfrió hasta 10 °C una mezcla de acetato de isopropenilo (12.2 g, 122 mmol), 2,4,6-tricloroanilina (16.0 g, 81.4 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0.7 mmol) y acetona (100 g). Se añadió nitrito de tert-butilo (90%, 10 g, 87.3 mmol) a lo largo de 30 minutos. La reacción se agitó durante 90 minutos más y se concentró para obtener un aceite negro. El residuo se lavó con agua y el pH se ajustó a 10.5 con una solución de hidróxido de sodio. El precipitado se filtró y se recristalizó en metanol-agua 1:1. El sólido se filtró, se lavó con metanol-agua 1:1 y se secó. Se obtuvo el producto como un material cristalino marrón oscuro (15.9 g, 70.7% de pureza, 47.3 mmol, 58% de rendimiento). Se logró una mayor purificación por recristalización en hexanos. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 3H, CH₃), 4.02 (s, 2H, CH₂), 7.31 (s, 2H, CH).

REIVINDICACIONES

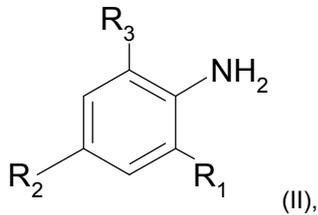
1. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I)



donde

5 R1, R2 y R3 son halógeno,
comprendiendo el proceso

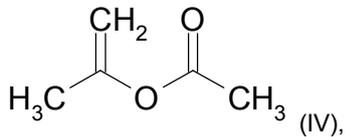
a) añadir un compuesto de fórmula (II)



10 donde R1, R2 y R3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula (I), en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una mezcla que comprende un nitrito orgánico de fórmula (III)

R4-O-N=O (III),

donde R4 es alquilo C1-C8, un compuesto de fórmula (IV)



y un disolvente orgánico inerte.

15 2. El proceso de la reivindicación 1, donde R1, R2 y R3 son cada uno cloro.

3. El proceso de la reivindicación 1, donde R4 es alquilo C4-C7.