

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 782**

51 Int. Cl.:

C07C 67/22 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 257/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2009 PCT/JP2009/065130**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2010 WO10024419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2009 E 09810067 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2325161**

54 Título: **Método de producción de un compuesto de alfa-hidroxiéster**

30 Prioridad:

26.08.2008 JP 2008216358

23.01.2009 JP 2009012863

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

19.10.2018

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)**

**27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIDA, HAJIME y
HIROTA, MASAJI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 686 782 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 de producción de un compuesto de alfa-hidroxiéster

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de α -hidroxiéster.

10 **Técnica anterior**

Como método para producir un compuesto de α -hidroxiéster a partir de un compuesto de cianhidrina, por ejemplo, el documento JP-A-4-230241 divulga un método en el que un gas de cloruro de hidrógeno se alimentó a una solución en la que un compuesto de cianhidrina se disuelve en un alcohol, y luego se añade agua. Un folleto de la publicación internacional PCT n.º WO 2007/018221 divulga un método en el que un gas de cloruro de hidrógeno se alimenta a una mezcla que contiene un compuesto de cianhidrina, un alcohol y agua.

El documento DE 28 28 011 A1 divulga un proceso específico para la producción de ésteres de ácido mandélico.

El documento US 5 994 359 A se refiere a derivados del ácido oxifenil imino acético específicos, métodos específicos y productos intermedios para su preparación y uso de los mismos.

El documento EP 2 397 459 A1 divulga un método específico para producir un compuesto de fenilacetamida.

El documento WO 2007/103996 A1 proporciona 2-(ariloxi)acetamidas específicas, y análogos de las mismas, que son inhibidores selectivos del factor de coagulación Vila de la serina proteasa así como composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos específicos de uso de los mismos.

El documento US 2005/282826 A1 divulga difenilimidazopirimidina e -imidazol aminas específicas como inhibidores de la beta secretasa.

El documento US 4 367 234 A se refiere a oxazolidina-2,4-dionas 5-sustituidas hipoglucémicas específicas.

El documento WO 2006/076246 A2 se refiere a derivados de fenilglicinamida específicos que inhiben serina proteasas.

El documento US 2006/160828 (A1) divulga amino-imidazolonas específicas para la inhibición de la beta-secretasa.

El documento EP 1 914 220 A1 se refiere a un proceso específico para la producción de ésteres 2-hidroxi.

CR Noe (Chemische Berichte, (1982), vol. 115, n.º 4, págs 1591-1606) divulga una separación de racematos específica y acetalización enantioselectiva con el grupo protector 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

El documento JP 2008/526966 A proporciona amino-imidazolonas específicas para la inhibición de la ss-secretasa.

El documento JP H 09-95462 A divulga la producción específica de un derivado del ácido α -hidroxifenilacético.

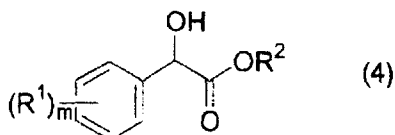
35 **Divulgación de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método capaz de producir un compuesto de α -hidroxiéster con un rendimiento satisfactorio.

Los presentes inventores han estudiado intensamente y han descubierto que el objetivo anterior puede lograrse añadiendo una solución en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en un alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto de cianhidrina predeterminado, conduciendo así a la presente invención.

La presente invención se refiere a la invención del modo siguiente.

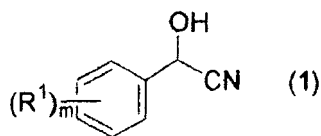
1. Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (4):



en la que R^1 , R^2 y m representan cada uno los mismos significados que se definen a continuación, que comprende una Etapa I de añadir una solución en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en un alcohol representado por la Fórmula (2):



en la que R^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto representado por la Fórmula (1):



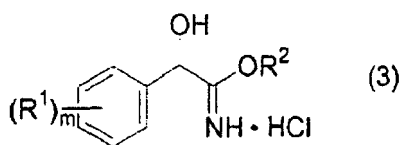
en la que R¹ está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la Fórmula (5) del modo siguiente:

5



en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y m representa 1, y en la que la temperatura en la Etapa I es de 0 °C o más y el límite superior de la temperatura es de 30 °C; y una Etapa II de mezclar un compuesto obtenido en la Etapa I, representado por la Fórmula (3):

10



en la que R¹, R² y m representan cada uno los mismos significados que se han definido anteriormente, con agua, y en la que el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático.

15

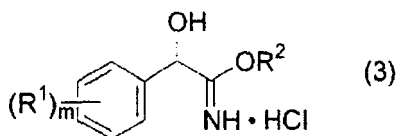
2. El método de acuerdo con el artículo 1, en el que el compuesto representado por la Fórmula (1) es 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo.

20

3. El método de acuerdo con el artículo 1, en el que el contenido del cloruro de hidrógeno es de 20 a 60 partes en peso con relación a 100 partes en peso de la solución.

4. Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (3):

25



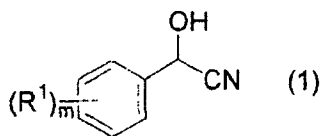
en la que R¹, R² y m representan cada uno los mismos significados que se definen a continuación, que comprende una etapa de añadir una solución en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en un alcohol representado por la Fórmula (2) del modo siguiente:

30



en la que R² representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto representado por la Fórmula (1) del modo siguiente:

35



en la que R¹ está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la Fórmula (5) del modo siguiente:

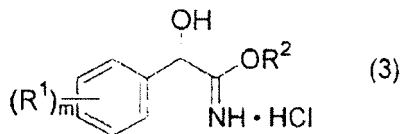
40



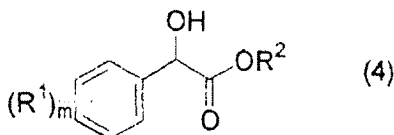
en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y m representa 1, en la que el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático, y en la que la temperatura es de 0 °C o más y el límite superior de la temperatura es de 30 °C.

45

5. El uso de un compuesto que está representado por la Fórmula (3):



5 en la que R¹, R² y m representan cada uno los mismos significados que se definen a continuación, en la producción de un compuesto representado por la Fórmula (4):

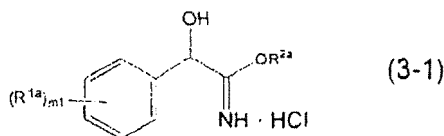


10 en la que R¹ está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la Fórmula (5) del modo siguiente:



15 en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, m representa 1, y R² representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Un compuesto representado por la Fórmula (3-1):



20 en la que R^{1a} está situado en la posición 2 del anillo aromático y representa independientemente -CH₂-R^{3a}, R^{3a} representa un grupo fenoxi opcionalmente sustituido, m₁ representa 1, y R^{2a} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25 **Efectos de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se puede producir un compuesto de α-hidroxiéster con un rendimiento satisfactorio.

30 **Modo para llevar a cabo la invención**

La presente invención se describirá en detalle a continuación.
 En la presente invención, R¹ está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la por la Fórmula (5) del modo siguiente:



40 en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y m representa 1.

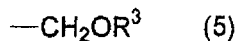
En la presente invención, el número de átomos de carbono del grupo alquilo opcionalmente sustituido es generalmente de 1 a 12. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo no sustituido, o puede ser un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alcoxi, o un grupo fenoxi.

45 Ejemplos del grupo alquilo no sustituido incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-octilo y un grupo n-decilo. Ejemplos del grupo alquilo sustituido incluyen un grupo haloalquilo tal como un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo nitrometilo y un grupo aminometilo.

50 Ejemplos del grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi incluyen grupos alquilo que tienen un grupo alcoxi que

tiene de 1 a 4 átomos de carbono como sustituyente, tal como un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo n-propoximetilo, un grupo isopropoximetilo, un grupo n-butoximetilo, un grupo isobutoximetilo, un grupo s-butoximetilo y un grupo t-butoximetilo. Ejemplos del grupo alquilo sustituido con un grupo fenoxi incluyen grupos representados por la Fórmula (5) del modo siguiente:

5



en la que R^3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de R^3 incluyen un grupo fenilo no sustituido, y un grupo fenilo que tiene uno o más sustituyentes tales como un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo alcoxi. En la presente descripción, el grupo fenilo sustituido puede tener de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, y más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes. Ejemplos del grupo fenilo anterior que tiene un sustituyente incluyen grupos fenilo sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2,3-dimetilfenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo y un grupo 2,6-dimetilfenilo; grupos fenilo sustituidos con halógeno tales como un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo y un grupo 4-clorofenilo; grupos fenilo sustituidos con hidroxilo tales como un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxifenilo y un grupo 4-hidroxifenilo; grupos fenilo sustituidos con grupos nitro tales como un grupo 2-nitrofenilo, un grupo 3-nitrofenilo y un grupo 4-nitrofenilo; y grupos fenilo sustituidos con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo y un grupo 4-metoxifenilo.

20

En la presente invención, el número de átomos de carbono del grupo alqueno opcionalmente sustituido es generalmente de 2 a 12. El grupo alqueno puede ser un grupo alqueno no sustituido, o puede ser un grupo alqueno sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, o un grupo alcoxi. Ejemplos del grupo alqueno no sustituido incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 1-hexenilo y un grupo 1-octenilo. Ejemplos del grupo alqueno sustituido incluyen un grupo 3-hidroxilo-1-propenilo, un grupo 3-nitro-1-propenilo, un grupo 3-amino-1-propenilo y un grupo 3-metoxi-1-propenilo.

25

En la presente invención, el número de átomos de carbono del grupo alquino es generalmente de 2 a 12. El grupo alquino puede ser un grupo alquino no sustituido, o puede ser un grupo alquino sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, o un grupo alcoxi. Ejemplos del grupo alquino no sustituido incluyen un grupo 1-etinilo, un grupo propargilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 1-hexinilo y un grupo 1-octinilo. Ejemplos del grupo alquino sustituido incluyen un grupo 3-hidroxilo-1-propinilo, un grupo 3-nitro-1-propinilo, un grupo 3-amino-1-propinilo y un grupo 3-metoxi-1-propinilo.

30

En la presente invención, el número de átomos de carbono del grupo alcoxi opcionalmente sustituido es generalmente de 1 a 12. El grupo alcoxi puede ser un grupo alcoxi no sustituido, o puede ser un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, o un grupo alcoxi. Ejemplos del grupo alcoxi no sustituido incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo 1-hexiloxi y un grupo 1-octiloxi. Ejemplos del grupo alcoxi sustituido incluyen un grupo trifluorometiloxi, un grupo hidroximetiloxi, un grupo nitrometiloxi, un grupo aminometiloxi y un grupo metoximetiloxi.

35

40

En la presente invención, ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido pueden incluir los mismos sustituyentes que los de R^3 descritos anteriormente.

45

En la presente invención, el número de átomos de carbono del grupo fenoxi opcionalmente sustituido es generalmente de 1 a 12. El grupo fenoxi puede ser un grupo fenoxi no sustituido, o puede ser un grupo fenoxi sustituido con un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, o un grupo alcoxi. En la presente descripción, el grupo fenoxi que tiene un sustituyente puede tener de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, y más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes. Ejemplos del grupo fenoxi sustituido incluyen grupos fenilo sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 3-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi, un grupo 2,3-dimetilfenoxi, un grupo 2,4-dimetilfenoxi, un grupo 2,5-dimetilfenoxi y un grupo 2,6-dimetilfenoxi; grupos fenilo sustituidos con halógeno tales como un grupo 2-clorofenoxi, un grupo 3-clorofenoxi y un grupo 4-clorofenoxi; grupo fenilo sustituido con hidroxilo tal como un grupo 2-hidroxifenoxi, un grupo 3-hidroxifenoxi y un grupo 4-hidroxifenoxi; grupos fenilo sustituidos con grupos nitro tales como un grupo 2-nitrofenoxi, un grupo 3-nitrofenoxi y un grupo 4-nitrofenoxi; y grupos fenilo sustituidos con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo 2-metoxifenoxi, un grupo 3-metoxifenoxi y un grupo 4-metoxifenoxi.

50

55

En la presente invención, ejemplos del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen grupos amino no sustituidos; y grupos amino sustituidos con un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metilamino y un grupo dimetilamino.

60

En la presente invención, ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

65

En la presente invención, un compuesto de mandelonitrilo (1) es un compuesto en el que $m = 1$ en la Fórmula (1). El R^1 anterior está situado en la posición 2 de un anillo aromático.

El compuesto de mandelonitrilo (1) es un compuesto en el que R^2 es un grupo representado por la Fórmula (5):

5



(R^3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido).

10 El compuesto de mandelonitrilo (1) es más preferentemente 2-(5-metilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2-metilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, o 2-(fenoximetil)mandelonitrilo.

15 El compuesto mandelonitrilo (1) anterior es particularmente preferentemente 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo [un compuesto en el que $m = 1$, y R^1 está sustituido en la posición 2 de un anillo aromático y es también un grupo 2,5-dimetilfenoximetilo en la Fórmula (1)].

El disolvente orgánico usado en la presente invención es un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno.

20 Además, en el presente documento se divulgan disolventes orgánicos tales como hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano y n-heptano; hidrocarburos alicíclicos tales como ciclopentano y ciclohexano; cetonas tales como metiletilcetona y metilisobutilcetona; y éteres tales como dietiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Si es necesario, se pueden usar dos o más tipos de disolventes orgánicos. Entre estos disolventes orgánicos, se prefieren los hidrocarburos

25 aromáticos sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La cantidad de uso del disolvente orgánico es generalmente de 0,5 partes en peso o más, y preferentemente de 1 parte en peso o más, con relación a 1 parte en peso del compuesto de mandelonitrilo (1), y el límite superior de la cantidad de uso es generalmente de 10 partes en peso, preferentemente de 5 partes en peso, y más preferentemente de 3 partes en peso.

30 El método de producción de la presente invención incluye la Etapa I de añadir una solución en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en un alcohol (2) (en lo sucesivo en este documento, esta solución se denomina "solución de alcohol (2)") a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto de mandelonitrilo (1).

35 Al añadir la solución de alcohol (2) a la mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto de mandelonitrilo (1), la eficiencia de una reacción de conversión del compuesto de mandelonitrilo (1), cloruro de hidrógeno y el alcohol (2) en un iminoéster (3) se vuelve satisfactoria. Por lo tanto, el iminoéster (3) se puede obtener en la Etapa I a una alta relación de conversión y selectividad.

El alcohol (2) está representado por la Fórmula (2):

40



en la que R^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

45 En la presente invención, ejemplos de R^2 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo y un grupo t-butilo.

Ejemplos específicos del alcohol (2) incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol. El alcohol (2) es preferentemente metanol.

50 El contenido de cloruro de hidrógeno en la solución de alcohol (2) es generalmente de 20 partes en peso o más, y preferentemente de 40 partes en peso o más, con relación a 100 partes en peso de la solución y el límite superior del contenido es generalmente de 60 partes en peso, y preferentemente de 55 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la solución.

55 La cantidad de uso de cloruro de hidrógeno es generalmente de 1 mol o más, y preferentemente de 1,2 mol o más, por mol del compuesto de mandelonitrilo (1) y el límite superior de la cantidad de uso es generalmente de 5 mol, preferentemente de 3 mol y más preferentemente de 2,5 mol, por mol del compuesto de mandelonitrilo (1).

60 Ejemplos del método de añadir la solución de alcohol (2) a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y el compuesto de mandelonitrilo (1) incluyen un método de añadir la solución a la mezcla a la vez, y un método de añadir gota a gota la solución a la mezcla poco a poco. Entre estos métodos, se prefiere el método de añadir gota a gota la solución a la mezcla poco a poco, y el tiempo de caída es generalmente de 0,5 a 20 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas. Después de la adición de la solución anterior a la mezcla anterior, el compuesto de mandelonitrilo (1) se puede convertir suficientemente agitando continuamente mientras se mantiene caliente. El tiempo caliente es

generalmente de 0,5 a 20 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas.

La temperatura en la Etapa I es de 0 °C o más, y el límite superior de la temperatura es de 30 °C.

5 En la Etapa I se obtiene un iminoéster (3). El iminoéster (3) se describirá en lo sucesivo en este documento.

El método de producción de la presente invención incluye además la Etapa II de mezclar el iminoéster (3) anterior con agua. En la Etapa II, se puede obtener un α -hidroxiéster (4) haciendo reaccionar el iminoéster (3) con agua.

10 En la Etapa II, dado que el iminoéster (3) se mezcla con agua, la relación de conversión y la selectividad del α -hidroxiéster (4) es muy satisfactoria. Es decir, dado que el presente método de producción incluye las Etapas I y II, el α -hidroxiéster (4) se puede producir a partir del compuesto de mandelonitrilo (1) con alto rendimiento y selectividad.

15 La cantidad de agua de uso en la Etapa II es generalmente de 0,1 partes en peso o más, preferentemente de 0,5 partes en peso o más, y más preferentemente de 1 parte en peso o más, con relación a 1 parte en peso de la solución de alcohol (2) usada en la Etapa I, y el límite superior de la cantidad de uso es generalmente de 10 partes en peso, preferentemente de 5 partes en peso, y más preferentemente de 3 partes en peso, con relación a 1 parte en peso de la solución de alcohol (2).

20 La mezcla del iminoéster (3) anterior y agua puede realizarse añadiendo agua al iminoéster (3) aislado, o puede realizarse añadiendo agua a la mezcla de reacción obtenida a partir de la reacción de la Etapa I. Ejemplos del método de mezclar el iminoéster (3) y agua incluye un método de añadir agua al iminoéster (3) o la mezcla de reacción a la vez, y una mezcla de añadir agua gota a gota al iminoéster (3) o la mezcla de reacción poco a poco. En el caso en el que el agua se añade gota a gota al iminoéster (3) o la mezcla de reacción poco a poco, el tiempo de caída del agua es generalmente de 0,5 a 20 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas. Después de mezclar, el iminoéster (3) se puede convertir suficientemente agitando continuamente mientras se mantiene caliente. El tiempo caliente es generalmente de 0,5 a 20 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas.

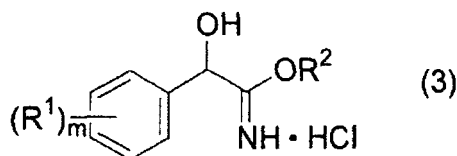
30 La temperatura en la Etapa II es generalmente de 0 °C o más, y preferentemente de 5 °C o más, y el límite superior de la temperatura es generalmente de 70 °C, y preferentemente de 60 °C.

En la Etapa II, el α -hidroxiéster (4) puede aislarse de la mezcla de reacción obtenida mezclando el iminoéster (3) anterior y agua usando un método conocido. Ejemplos del método de aislamiento anterior incluyen destilación y cristalización.

35 Si es necesario, el α -hidroxiéster (4) obtenido en la Etapa II puede purificarse por medios conocidos convencionalmente. Ejemplos del método de purificación incluyen la separación de aceite y agua

40 Ejemplos de α -hidroxiéster (4) preferentes incluyen éster del ácido 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-[2-(5-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-[2-(fenoximetil)fenil]-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-(2-metoxifenil)-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-(2-etoxifenil)-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-(2-propoxifenil)-2-hidroxiacético, éster del ácido 1-(2-butoxifenil)-2-hidroxiacético y éster del ácido 1-(2-bifenilo)-2-hidroxiacético.

45 El iminoéster (3) anterior está representado por la Fórmula (3):



50 en la que R^1 , R^2 y m representan cada uno los mismos significados que se han definido anteriormente.

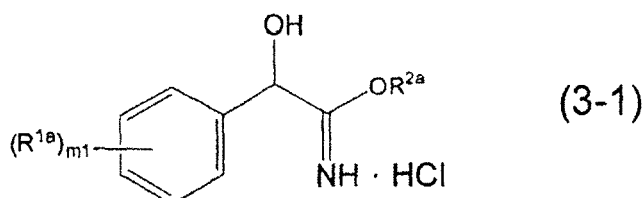
El iminoéster (3) es útil como producto intermedio con selectividad y rendimiento satisfactorios en la producción del α -hidroxiéster (4), particularmente el método de producción de la presente invención. Cada uno de un producto intermedio, que está representado por la Fórmula (3), para la producción de un α -hidroxiéster (4), y el uso del compuesto representado por la Fórmula (3) en la producción del α -hidroxiéster (4) es uno de la presente invención.

55 En la Fórmula (3), R^1 , R^2 y m son los mismos grupos que en los sustituyentes respectivos en el compuesto de mandelonitrilo (1) ya que se obtiene el α -hidroxiéster (4) con un alto rendimiento.

60 Ejemplos de iminoéster (3) preferentes incluyen cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio, cloruro de 1-[2-(5-metilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio, cloruro de 1-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio, cloruro de 1-[2-(fenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio.

En el método de la presente invención, el iminoéster (3) se obtiene de la Etapa I, como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, el compuesto de Fórmula (3-1) de acuerdo con la reivindicación 6 no está limitado a dicho método de producción. Un método para producir el iminoéster (3), incluida la Etapa I también es uno de la presente invención. El iminoéster (3) anterior se puede aislar de la mezcla de reacción obtenida mediante una reacción en la Etapa I usando un método de aislamiento convencionalmente conocido. Ejemplos del método de aislamiento incluyen destilación y cristalización. El iminoéster (3) obtenido puede analizarse, por ejemplo, mediante IR y RMN.

Entre el iminoéster (3) anterior, un compuesto representado por la Fórmula (3-1):



10

en la que R^{1a} representa independientemente $-\text{CH}_2-\text{R}^{3a}$, R^{3a} representa un grupo fenoxi opcionalmente sustituido, m_1 representa 1, y R^{2a} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, también es uno de la presente invención. El compuesto representado por la Fórmula (3-1) es útil como un producto intermedio capaz de producir un α -hidroxiéster (4) con excelente selectividad.

15

En la Fórmula (3-1), ejemplos del grupo alcoxi opcionalmente sustituido y el grupo fenoxi opcionalmente sustituido incluyen cada uno grupos mencionados como el anterior R^1 .

20 En la Fórmula (3-1), R^{1a} es $-\text{CH}_2-\text{R}^{3a}$ (R^{3a} = un grupo fenoxi opcionalmente sustituido), y más preferentemente $-\text{CH}_2-\text{R}^{3a}$ (R^{3a} = un grupo fenoxi sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono).

R^{2a} es preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y más preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. m_1 es 1.

25

R^{1a} está situado en la posición orto respecto a un sustituyente que tiene un iminoéster.

Ejemplos del compuesto representado por la Fórmula (3-1) incluyen cloruro de 1-{2-[(di-alquilC1-C4)fenoximetil]fenil}-1-hidroxi-2-metoxietano iminio, cloruro de 1-{2-[(alquilC1-C4)fenoximetil]fenil}-1-hidroxi-2-metoxietano iminio y cloruro de 1-[2-(fenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio, y preferentemente incluyen cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio y cloruro de 1-[2-(fenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio.

30

El compuesto representado por la Fórmula (3-1) se puede preparar de la misma manera que en el caso del compuesto representado por la Fórmula (3), y se puede obtener con una selectividad particularmente alta en el método de la Etapa I.

35

Ejemplos

40 A continuación se describirán ejemplos de la presente invención. Se determinó una relación de conversión del compuesto de mandelonitrilo (1) y un rendimiento del α -hidroxiéster (4) analizando la composición de cada mezcla de reacción mediante cromatografía líquida de alta resolución (aparato usado: Shimadzu LC-10A, fabricado por Shimadzu Corporation).

45 Ejemplo 1

En un matraz de 3 l, se cargaron 255,9 g (0,91 moles) de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo y 469,0 g de xileno y, después de mezclar, la mezcla obtenida i se enfrió a 7 °C mientras se agitaba. A continuación, a la mezcla, se añadieron gota a gota 160,1 g (número de moles de cloruro de hidrógeno: 2,06 mol) de una solución de metanol que contenía cloruro de hidrógeno al 47 % en peso durante 2 horas y luego se agitó la mezcla ii obtenida mientras se mantenía caliente a 7 °C durante 2 horas para obtener la mezcla de reacción que contiene cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietanoiminio. Una relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 99,2 %.

50

55 Después de añadir gota a gota 320,1 g de agua a la mezcla de reacción anterior durante 1 hora, la mezcla iii obtenida se calentó a 50 °C y luego se agitó mientras se mantenía caliente durante 1 hora para obtener una solución mixta de dos capas (aceite y agua). Una relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 99,5 % y un rendimiento de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)]-2-hidroxiacetato de metilo fue del 96,2 %.

Ejemplo 2

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1 para obtener la mezcla de reacción que contiene cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se secó para obtener un cloruro en polvo blanco de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio.

Los datos del espectro de masas (MS), el espectro de RMN, el espectro de espectroscopía infrarroja (IR) del compuesto fueron los siguientes. MS: ESI(+) 300,4 (M+H⁺)

¹H RMN (ppm, d-MeOH): 2,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 5,11 (d,1H), 5,31 (d,1H), 5,89 (s, 1H), 6,5-8,0 (m, 7H)

¹³C RMN (ppm, d-MeOH): 16,06, 21,44, 68,79, 70,42, 113,71, 122,61, 124,59, 128,77, 129,30, 130,00, 130,72, 131,25, 131,55, 136,88, 137,26, 137,90, 157,88, 183,91

IR (cm⁻¹): 3188, 2833, 1651, 1613, 1585, 1511, 1444, 1407, 1269, 1256, 1159, 1134, 1088, 1060, 994, 936, 876, 851, 806, 747

Cada medición se realizó en las siguientes condiciones.

Espectro de masas (MS): Se analizó 1 µg de una muestra mediante ESI + usando Q-Tof micro (fabricado por Waters Corporation).

Espectro de RMN: Se disolvieron 10 mg de una muestra en 600 mg de d-MeOH y luego la medición se realizó mediante RMN PS400WB (fabricado por Varian, 400 MHz).

Espectro de espectroscopía infrarroja (IR): La medición se realizó mediante Magna760 (fabricado por Nicolet Inc., ATR).

Ejemplo 3 (Referencia)

En un matraz de 100 ml, se cargaron 9 g (0,051 moles) de 2-etoximandelonitrilo y 13,5 g de xileno y, después de mezclar, la mezcla i-a obtenida se enfrió a 7 °C mientras se agitaba. A continuación, a la mezcla, se añadieron gota a gota 7,89 g (número de moles de cloruro de hidrógeno: 0,1 mol) de una solución de metanol que contenía cloruro de hidrógeno al 47 % en peso durante 2 horas y luego se agitó la mezcla ii-a obtenida mientras se mantenía caliente a 7 °C durante 2 horas para obtener la mezcla de reacción que contiene cloruro de 1-(2-etoxifenil)-1-hidroxi-2-metoxietano iminio. Una relación de conversión de 2-etoximandelonitrilo fue del 88,6 %

Después de añadir gota a gota 15,78 g de agua a la mezcla de reacción anterior durante 1 hora, la mezcla iii-a obtenida se calentó a 50 °C y luego se agitó mientras se mantenía caliente durante 1 hora para obtener una solución mixta de aceite y agua de dos capas. La capa acuosa se separó y se añadieron 15,78 g de ácido sulfúrico al 1 % a la capa de aceite y se mezclaron, seguido de separación de líquido. A la capa de aceite obtenida, se añadieron 15,78 g de agua y se mezcló con ella, seguido de separación de líquido para obtener la capa de aceite. La capa de aceite se concentró a presión reducida a 70 °C para obtener 9,3 g de 2-(2-etoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo. Un rendimiento fue del 87,1 %.

Ejemplo 4 (Referencia)

En un matraz de 100 ml, se cargaron 3 g (0,014 mol) de 2-fenilmandelonitrilo y 4,5 g de xileno y, después de mezclar, la mezcla i-b obtenida se enfrió a 7 °C mientras se agitaba. A continuación, a la mezcla, se añadieron gota a gota 2,23 g (número de moles de cloruro de hidrógeno: 0,028 mol) de una solución de metanol que contenía cloruro de hidrógeno al 47 % en peso durante 2 horas y luego se agitó la mezcla ii-b obtenida mientras se mantenía caliente a 7 °C durante 1 hora para obtener la mezcla de reacción que contiene cloruro de 1-(2-bifenil)-1-hidroxi-2-metoxietano iminio. Una relación de conversión de 2-fenilmandelonitrilo fue del 100 %.

Después de añadir gota a gota 4,45 g de agua a la mezcla de reacción anterior durante 1 hora, la solución obtenida se calentó a 50 °C y luego se agitó mientras se mantenía caliente durante 1 hora para obtener una solución mixta de aceite y agua de dos capas. La capa acuosa se separó y se añadieron 4,45 g de ácido sulfúrico al 1 % a la capa de aceite, seguido de mezcla y luego separación para obtener una capa de aceite. A la capa de aceite obtenida, se añadieron 4,45 g de agua, seguido de mezcla y separación adicional de líquido para obtener la capa de aceite. La capa de aceite se concentró a presión reducida a 70 °C para obtener 2,87 g de 2-(2-bifenil)-2-hidroxiacetato de metilo. Un rendimiento fue del 82,6 %.

Ejemplo comparativo 1

En un matraz de 3 l, se cargaron 55,62 g (0,2 moles) de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo y 83,43 g de metanol y, después de mezclar, la mezcla i-c obtenida se enfrió a 7 °C mientras se agitaba. A continuación, a la mezcla, se alimentaron 16,38 g (0,45 mol) de gas de cloruro de hidrógeno durante 2 horas para obtener la mezcla de reacción que contiene cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietano iminio. Una relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 100 %. Sin embargo, se observaron subproductos distintos a la sal de iminio anterior en un número considerable.

Después de añadir gota a gota 32,75 g de agua a la mezcla de reacción anterior durante 1 hora, la mezcla ii-c obtenida se calentó a 50 °C y luego se agitó mientras se mantenía caliente durante 1 hora para obtener una solución mixta de aceite y agua de dos capas. Una relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 100 % y un rendimiento de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)]-2-hidroxiacetato de metilo fue del 57,1%.

5

Ejemplo comparativo 2

En un matraz de 500 ml, se cargaron 55,62 g (0,2 mol) de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 71 g de xileno, 19 g de metanol y 39,14 g de agua y, después de mezclar, la mezcla i-d obtenida se calentó a 40 °C mientras se agitaba. A continuación, a la mezcla, se alimentaron 7,94 g (0,22 mol) de un gas de cloruro de hidrógeno durante 1 hora. A continuación, la mezcla ii-d obtenida se calentó a 89 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente para obtener una solución mixta de dos capas (aceite y agua). Una relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 4,4 % y un rendimiento de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)]-2-hidroxiacetato de metilo fue del 3,1 %.

10

15

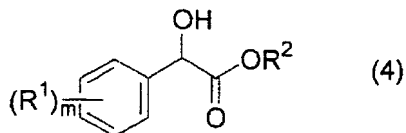
Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, se puede producir un compuesto de α -hidroxiéster con un rendimiento satisfactorio.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (4):



5

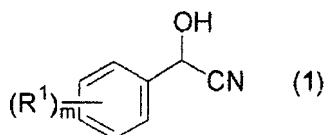
en la que R^1 , R^2 y m representan cada uno los mismos significados que se definen a continuación, que comprende una Etapa I de añadir una solución en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en un alcohol representado por la Fórmula (2):

10



en la que R^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto representado por la Fórmula (1):

15



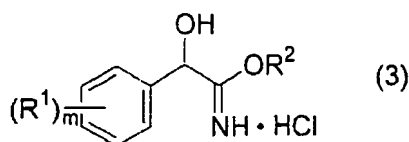
en la que R^1 está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la Fórmula (5) del modo siguiente:

20



en la que R^3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido y m representa 1, y en donde la temperatura en la Etapa I es de 0 °C o más y el límite superior de la temperatura es de 30 °C; y una Etapa II de mezclar un compuesto obtenido en la Etapa I, representado por la Fórmula (3):

25



en la que R^1 , R^2 y m representan cada uno los mismos significados que se han definido anteriormente, con agua, y en donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático.

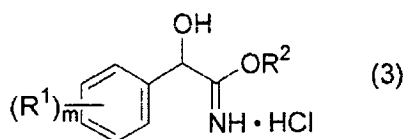
30

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la Fórmula (1) es 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo.

35

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido del cloruro de hidrógeno es de 20 a 60 partes en peso con relación a 100 partes en peso de la solución.

4. Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (3):



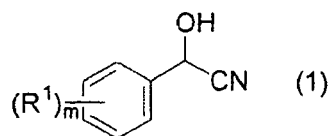
40

en la que R^1 , R^2 y m representan cada uno los mismos significados que se definen a continuación, que comprende una etapa de añadir una solución en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en un alcohol representado por la Fórmula (2) del modo siguiente:

45



en la que R² representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una mezcla que contiene un disolvente orgánico y un compuesto representado por la Fórmula (1) del modo siguiente:

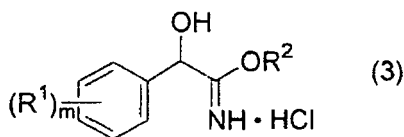


5 en la que R¹ está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la Fórmula (5) del modo siguiente:

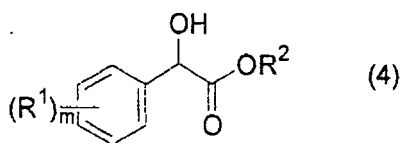


10 en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y m representa 1, en la que el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático, y en la que la temperatura es de 0 °C o más y el límite superior de la temperatura es de 30 °C.

15 5. El uso de un compuesto que está representado por la Fórmula (3):



20 en la que R¹, R² y m representan cada uno los mismos significados que se definen a continuación, en la producción de un compuesto representado por la Fórmula (4):

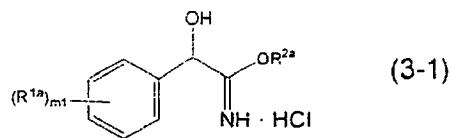


25 en la que R¹ está situado en la posición 2 del anillo aromático y está representado por la Fórmula (5) del modo siguiente:



30 en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, m representa 1 y R² representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Un compuesto representado por la Fórmula (3-1):



35 en la que R^{1a} está situado en la posición 2 del anillo aromático y representa independientemente -CH₂-R^{3a}, R^{3a} representa un grupo fenoxi opcionalmente sustituido, m1 representa 1 y R^{2a} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.