



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 883**

51 Int. Cl.:
C07C 45/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04803863 .2**

86 Fecha de presentación : **14.12.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1699747**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Procedimiento para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos.**

30 Prioridad: **15.12.2003 DE 103 58 655**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Noack, Reiner;**
Rüb, Lothar y
Palm, Clemens

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 305 883 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).

ES 2 305 883 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos.

5 La presente invención se relaciona con un procedimiento para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos por condensación de un 2-arilacetaldehído I con un compuesto aldehídico no-enolizable II en presencia de una base.

10 Los 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos, particularmente los difenilpropenales sustituídos en la 3ª posición por un grupo arílico adicional, sirven para la elaboración de hidroximetiloxiranos, necesarios a su vez en la síntesis de principios activos fungicidas werden.

Se conocen diferentes procedimientos para la elaboración de tales propenales sustituídos, en los que generalmente es necesario el empleo de sistemas especiales de catalizadores.

15 Se sabe que los propenales 2,3-sustituídos pueden elaborarse por condensación aldólica cruzada. Estas reacciones se efectúan generalmente en un disolvente orgánico o, si fuera necesario, en caso de empleo de los eductos apropiados, en sustancia. En función de la estructura y reactividad de los aldehídos utilizados se obtienen además, sin embargo, aparte de los productos deseados con configuración cis-, con frecuencia considerables porcentajes de subproductos (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Métodos de la Química Orgánica, Vol. VII/1, Ed. Georg-Thieme, Stuttgart, 1954, 20 76 y siguientes; Alder *et al.*, Ann. Chem. 586, 1954, 110).

Otra dificultad consiste con frecuencia en los bajos rendimientos totales de la reacción. Estos son probablemente consecuencia de la alta sensibilidad de los productos de reacción frente a ácidos y bases.

25 Así, la DE 38 25 586 describe la elaboración de sustituídos 2,3-bis(fenil)propenales como el E-2-(4-fluorfenil)-3-(2-trifluorometilfenil)-propenal por condensación aldólica cruzada con un rendimiento de sólo el 65%. Las dificultades descritas son también válidas, de manera análoga, en la DE 37 22 886, que describe la reacción de fenilacetaldehídos de núcleo sustituido con un compuesto aldehídico adicional. Allí no se alude a la cuestión de la estereoselectividad. La reacción se lleva a cabo además en un disolvente orgánico.

30 En el caso de los 2-fenilalcanales se estudió más exactamente la naturaleza de los subproductos resultantes. Se constató además una tendencia a la autocondensación con formación de oligómeros diméricos y triméricos y/o trímeros mixtos. Treibs *et al.*, Chem. Ber. 85, 1952, 1116, identificaron individualmente los derivados del trifenilpirano y sus productos de reacción como trímeros especiales; Ericksen *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 80, 1958, 5466, identificaron 35 individualmente los aldoxanos y sus productos de reacción como trímeros especiales.

La formación de subproductos, como se describen, conlleva una minimización del rendimiento en los deseados 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos. La presencia de subproductos no deseados conlleva generalmente considerables 40 dificultades en el procesamiento de los productos de valor. Existe, por consiguiente, una necesidad de un procedimiento económico para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos.

La presente invención se basa, por tanto, en el objetivo de proporcionar un procedimiento para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos, que evite los inconvenientes del estado de la técnica. El procedimiento debería proporcionar particularmente los 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos deseados con altos rendimientos y, al mismo 45 tiempo, alta estereoselectividad. Debería evitar además considerablemente la formación de subproductos, así como garantizar una ejecución técnicamente simple.

Este objetivo se ha resuelto sorprendentemente, transformando un 2-arilacetaldehído I con un compuesto aldehídico no-enolizable II en presencia de una base en una mezcla de disolventes, que contenga al menos un disolvente 50 orgánico miscible en agua y agua en una razón volumétrica predefinida.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con un procedimiento para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos mediante condensación de un 2-arilacetaldehído I con un compuesto aldehídico no-enolizable II en presencia de una base, caracterizado porque la reacción se efectúa en una mezcla de disolventes, que comprende al 55 menos un disolvente orgánico miscible en agua y agua en una razón volumétrica $V_{\text{disolvente}} : V_{\text{agua}}$ en el rango de 10:1 a 0,5:1 y particularmente de 5:1 a 0,5:1, empleándose el 2-arilacetaldehído I y el compuesto aldehídico no-enolizable II en una razón molar de I:II en el rango de 1:1,05 a 1:1:5.

La expresión "2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos" designa aquí y en lo sucesivo una configuración cis- de los 2- 60 arilpropenales conformes a la invención relativa al grupo arílico en la 2ª posición y otro sustituyente diferente del hidrógeno en la 3ª posición. De manera similar ha de entenderse también la expresión "configuración cis-" empleada aquí y en lo sucesivo. Respecto a la posición del grupo aldehído y el sustituyente en la 3ª posición se trata de los E-isómeros.

65 El grupo arílico de los 2-arilacetaldehídos I utilizados conforme a la invención comprende convencionalmente un radical hidrocarburo aromático, si fuera necesario, sustituido, como fenil, naftil o antril, particularmente fenil.

ES 2 305 883 T3

El grupo arílico de los 2-arilacetaldéhdos I utilizados conforme a la invención puede tener además uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5, sustituyentes R', seleccionados, independientemente unos de otros, entre

- 5 - C₁-C₁₀-alquil, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo, C₁-C₁₀-alcoxi o C₃-C₁₀-cicloalquil;
- C₁-C₁₀-alcoxi, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo, C₁-C₁₀-alcoxi o C₃-C₁₀-cicloalquil;
- 10 - C₃-C₁₀-cicloalquil, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo o C₁-C₁₀-alcoxi;
- fenoxi, sustituido, si fuera necesario, por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados entre C₁-C₄-alquil, C₁-C₄-alcoxi, flúor, cloro, bromo o yodo;
- 15 - halógeno, seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo;
- C₁-C₁₀-acilamino; o
- 20 - un grupo nitro.

Aquí y en lo sucesivo, alquil representa un radical hidrocarburo alifático lineal o ramificado con generalmente de 1 a 10, particularmente de 1 a 6 y especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo, metil, etil, n-propil, 1-metiletil, n-butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil ó 1,1-dimetiletil, n-pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, n-hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-3-metilpropil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, 1-metilhexil, 1-etilhexil, 2-etilhexil, 1-metilheptil, 1-metiloctil, 1-metilnonil. Los radicales alquílicos citados pueden contener, si fuera necesario, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre halógeno, como por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, C₁-C₁₀-alcoxi, como en C₁-C₁₀-alcoxi-C₁-C₁₀-alquil, por ejemplo, 2-metoxietil, ó C₃-C₁₀-cicloalquil, como en C₃-C₁₀-cicloalquil-C₁-C₁₀-alquil, por ejemplo, ciclohexilmetil.

Aquí y en lo sucesivo, halógeno representa un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

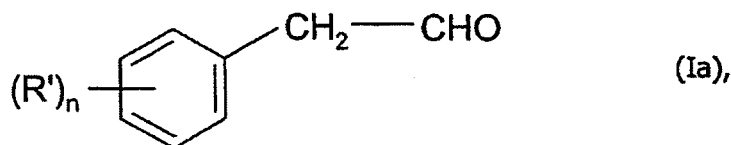
Aquí y en lo sucesivo, alcoxi representa un radical alquílico combinado a través de un átomo de oxígeno, tal y como se ha definido anteriormente, con generalmente de 1 a 10, particularmente de 1 a 6 y especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi. Los radicales alcoxílicos citados pueden contener, si fuera necesario, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre halógeno, como por ejemplo, flúor, cloro, bromo ó yodo, C₁-C₁₀-alcoxi, como en C₁-C₁₀-alcoxi-C₁-C₁₀-alcoxi, por ejemplo, 2-metoxietoxi, ó C₃-C₁₀-cicloalquil, como en C₃-C₁₀-cicloalquil-C₁-C₁₀-alcoxi, por ejemplo, ciclohexilmetoxi.

Aquí y en lo sucesivo, cicloalquil representa un radical cicloalifático con generalmente de 3 a 10, particularmente de 3 a 6 y especialmente de 3 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclononil o ciclodecil. Los radicales cicloalquílicos citados pueden contener, si fuera necesario, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre halógeno, como por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, ó C₁-C₁₀-alcoxi, como por ejemplo, C₁-C₆-alcoxi ó C₁-C₄-alcoxi. Ejemplos de cicloalquil sustituido son particularmente el 4-metilciclohexil, 3,3,5,5-tetrametilciclohexil y similares.

Aquí y en lo sucesivo, C₁-C₁₀-acilamino representa un radical alcanil combinado a través de un grupo amino NR'', donde R'' representa hidrógeno o C₁-C₆-alquil, con un radical hidrocarburo alifático lineal o ramificado con generalmente de 1 a 10, particularmente de 1 a 6 y especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo, metanilamino, etanilamino, n-propanilamino, iso-propanilamino, n-butanilamino, iso-butanilamino y tert-butanilamino.

En un modo de ejecución preferente, los 2-arilacetaldéhdos 1 son 2-fenilacetaldéhdos, cuyo grupo fenólico presenta, si fuera necesario, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, sustituyentes seleccionados, independientemente unos de otros, entre R', tal y como se ha definido anteriormente.

Estos compuestos pueden describirse mediante la siguiente Fórmula la



ES 2 305 883 T3

donde R' puede ser igual o diferente para $n > 1$ y tiene los significados citados anteriormente; n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, particularmente 0, 1 ó 2 y especialmente 1. R' se selecciona particularmente entre los halógenos.

5 En un modo de ejecución especialmente preferente, R' representa halógeno en la Fórmula Ia indicada anteriormente y n vale 1. R' se dispone entonces particularmente en la 4ª posición.

10 En otro modo de ejecución especialmente preferente, se emplea un fenilacetaldehído como 2-arilacetaldehído I. El fenilacetaldehído empleado presenta en el anillo fenil, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, bromo o yodo. De manera muy especialmente preferente se emplea 4-flúorfenilacetaldehído.

15 Los compuestos aldehídicos no-enolizables II utilizados conforme a la invención se caracterizan porque el átomo de carbono no tiene ningún átomo de H en posición α respecto al grupo aldehído. Resultan particularmente apropiados los compuestos aldehídicos aromáticos. El grupo arílico de los compuestos aldehídicos aromáticos II empleados conforme a la invención puede poseer uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5, sustituyentes seleccionados, independientemente unos de otros, entre R'', que tiene los mismos significados definidos anteriormente para R'.

Son además apropiados como aldehídos no-enolizables II aquellos compuestos, cuyo grupo aldehído está combinado a un radical seleccionado entre

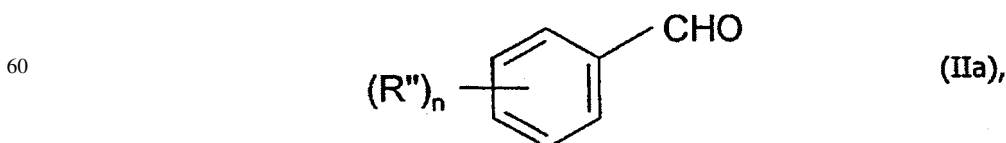
- 20 - C₁-C₁₀-alquil, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo, C₁-C₁₀-alcoxi o C₃-C₁₀-cicloalquil;
- C₃-C₁₀-cicloalquil, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo o C₁-C₁₀-alcoxi;
- 25 - Heterociclil no-aromático, sustituido, si fuera necesario, por 1, 2, 3 ó 4 radicales R', tal y como se ha definido anteriormente; o
- Heteroaril, sustituido, si fuera necesario, por 1, 2, 3 ó 4 radicales R', tal y como se ha definido anteriormente.

30 Aquí y en lo sucesivo, heterociclil no-aromático representa un radical heterocíclico no-aromático, con generalmente de 3 a 10, particularmente de 3 a 6 y especialmente de 5 a 6 átomos en el anillo, siendo convencionalmente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de estos son: tetrahidrofuran-2-il, tetrahidrofuran-3-il, tetrahidrotiofen-2-il, tetrahidrotiofen-3-il, pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, 35 pirrolidin-3-il, pirrolidin-5-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, morfolin-2-il, morfolin-3-il, morfolin-4-il, hexahidropiridazin-1-il, hexahidropiridazin-3-il, hexahidropiridazin-4-il, piperazin-1-il, piperazin-2-il, piperazin-3-il, hexahidroazepin-1-il, hexahidroazepin-2-il, hexahidroazepin-3-il, hexahidroazepin-4-il, hexahidro-1,4-diazepin-1-il, hexahidro-1,4-diazepin-2-il, dihidrofuran-2-il, 1,2-oxazolin-3-il, 1,2-oxazolin-5-il, 1,3-oxazolin-2-il.

40 Aquí y en lo sucesivo, heterociclil aromático representa un radical heterocíclico aromático mono- o binucleado, con generalmente de 5 a 10, particularmente de 3 a 9 y especialmente de 5 a 6 átomos en el anillo, siendo convencionalmente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de estos son: furil como 2-furil y 3-furil, tienil como 2-tienil y 3-tienil, pirrolil como 2-pirrolil y 3-pirrolil, pirazolil como 3-pirazolil, 4-pirazolil y 5-pirazolil, oxazolil como 2-oxazolil, 4-oxazolil y 5-oxazolil, tiazolil como 2-tiazolil, 4-tiazolil y 5-tiazolil, imidazolil como 2-imidazolil y 4-imidazolil, oxadiazolil como 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il y 1,3,4-oxadiazol-2-il, tiadiazolil como 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il y 1,3,4-tiadiazol-2-il, triazolil como 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,4-triazol-3-il y 1,2,4-triazol-4-il, piridinil como 2-piridinil, 3-piridinil y 4-piridinil, piridazinil como 3-piridazinil y 4-piridazinil, pirimidinil como 2-pirimidinil, 4-pirimidinil y 5-pirimidinil, Además 2-pirazinil, 1,3,5-triazin-2-il y 1,2,4-triazin-3-il, particularmente piridil, furanil y tienil.

50 Preferentemente se emplea como compuesto aldehídico no-enolizable II un compuesto benzaldehídico, conteniendo, si fuera necesario, en el anillo fenil uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5, sustituyentes seleccionados, independientemente unos de otros, entre R'', que tiene los mismos significados definidos anteriormente para R'.

55 Estos compuestos pueden describirse mediante la siguiente Fórmula IIa



65 donde R' puede ser igual o diferente para $n > 1$ y tiene los significados citados anteriormente; n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, particularmente 0, 1 ó 2 y especialmente 1. R' se selecciona particularmente entre los halógenos.

ES 2 305 883 T3

En un modo de ejecución especialmente preferente, R'' representa halógeno en la Fórmula IIa indicada anteriormente y n vale 1. Particularmente se emplea benzaldehído como compuesto aldehídico no-enolizable II, que presenta en la 2ª posición un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo. Se emplea especialmente 2-clorobenzaldehído.

5

En un modo de ejecución muy especialmente preferente se emplea 4-flúorfenilacetaldehído como 2-arilacetaldehído I y 2-clorobenzaldehído como compuesto aldehídico no-enolizable II.

10 La reacción por el procedimiento conforme a la invención se lleva a cabo más favorablemente en una mezcla de al menos un disolvente orgánico miscible con agua y agua, en la que sean solubles los eductos, es decir, el 2-arilacetaldehído I y el compuesto aldehídico no-enolizable II. En algunos casos, cuando el compuesto aldehídico no-enolizable II no sea soluble o sólo limitadamente, puede bastar que forme una suspensión o emulsión con la mezcla de disolventes.

15 La mezcla de disolventes comprende al menos un disolvente orgánico miscible en agua y agua en la razón volumétrica indicada anteriormente. Además, la cantidad de proporción de agua se ajusta apropiadamente, de forma que los productos de reacción formados tengan una solubilidad lo menor posible en la mezcla de disolventes (es decir, que sean considerablemente insolubles en ella), mientras que los eductos tienen una solubilidad en la mezcla de disolventes suficiente para la ejecución de la reacción. La proporción apropiada de agua puede ser determinada por el experto mediante ensayos rutinarios.

20 La selección del disolvente orgánico y de la proporción de agua a emplear en la mezcla de disolventes conforme a la invención se lleva a cabo favorablemente de forma que el isómero cis- formado como producto de reacción y deseado se extraiga como sólido de la mezcla de disolventes por cristalización en las condiciones de reacción.

25

La cantidad total de disolvente se encuentra generalmente entre 20 y 10000 ml/mol, preferentemente entre 50 y 2000 ml/mol, de manera especialmente preferente entre 100 y 1000 ml/mol y de manera muy especialmente preferente entre 300 y 700 ml/mol, en cada caso, relativo al compuesto aldehídico no-enolizable II.

30 Se entiende por disolvente orgánico miscible con agua un disolvente, que en la cantidad a emplear forma una homogénea mezcla a temperatura ambiente y presión normal con agua. Se prefieren los disolventes orgánicos ilimitadamente miscibles con agua.

35 El disolvente orgánico apropiado miscible con agua a emplear en la mezcla de disolventes conforme a la invención comprende generalmente alcoholes, por ejemplo, C₁-C₄-alcoholes, dioles, por ejemplo, etilenglicol, y polioles; éteres, como quizás C₁C₂-dialquiléter, por ejemplo, dimetiléter y dietiléter; alcoholes etéricos, por ejemplo, (C₁-C₄-alquil)glicoles y dietilenglicol; nitrilos, como quizás C₁-C₄-alquilnitrilos, por ejemplo, metanonitrilo, acetonitrilo y propionitrilo; y/o C₁-C₂-alquiléster del ácido fórmico, ácido acético ó ácido propiónico, por ejemplo, metil- y etilformiato, -acetato y -propionato; además de dimetilsulfóxido y/o dimetilformamida; así como mezclas de los disolventes citados anteriormente.

40

El disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre C₁-C₄-alcoholes, como quizás metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, tert-butanol; y/o (C₁-C₄-alquil)glicoles, preferentemente mono(C₁-C₄-alquil)glicoles, como quizás metoxietanol, etoxietanol, 2-metoxipropanol y 2-etoxipropanol.

45

En un modo de ejecución especialmente preferente de la invención, el disolvente orgánico se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol, tert-butanol y/o metoxietanol.

50 Las bases apropiadas para el empleo en la presente invención abarcan los hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos, como los hidróxidos sódico, potásico, de litio, de bario y calcio; alcoholatos alcalinos y alcalino-térreos, como metanolato, etanolato, propanolato, iso-propanolato, n-butanolato, iso-butanolato, tert-butanolato y ciclohexanolato sódico y potásico; fenolatos alcalinos y alcalino-térreos, como fenolato sódico y potásico; carboxilatos alcalinos y alcalino-térreos, como carbonato sódico, potásico, de litio y calcio; así como sales básicas, por ejemplo, del ácido fosfórico o bórico; además de las aminas primarias y secundarias, como piperidin, pirrolidin y diisopropilamina. Preferentemente se emplean hidróxidos de metales alcalinos, como NaOH ó KOH, de manera especialmente preferente NaOH.

55

La base se emplea generalmente en una cantidad del 0,5 al 30% molar, preferentemente del 0,5 al 20% molar, de manera especialmente preferente del 1 al 15% molar y de manera muy especialmente preferente del 2 al 12% molar, relativo al compuesto aldehídico no-enolizable II.

60

Se ha comprobado que es favorable efectuar la reacción en presencia de un co-catalizador ácido. Resultan especialmente apropiados como co-catalizadores ácidos los compuestos NH-ácidos y OH-ácidos con un valor del pKa en dimetilsulfóxido de, como máximo, 25. La determinación del valor del pKa se lleva a cabo por métodos conocidos por el experto, tal y como se describen, por ejemplo, en F.G. Bordwell, Accounts of Chem. Research 21 (1988), 456.

65

Resultan particularmente apropiados los compuestos NH-ácidos con un valor del pKa en dimetilsulfóxido en el rango de 10 a 25. Ejemplos de estos son las sulfonamidas, como benzolsulfonamida, metanosulfonamida o toluolsulfo-

ES 2 305 883 T3

namida; imidas, como ftalimida y succinimida; triazoles, como 1,2,4-triazol; uracil y hidantoina. Son co-catalizadores NH-ácidos preferentes la benzolsulfonamida, metanosulfonamida y triazoles, particularmente 1,2,4-triazol.

Los compuestos OH-ácidos apropiados como co-catalizador ácido abarcan ácidos inorgánicos, como el ácido fosfórico, sus sales ácidas como dihidrogenofosfatos, y ácido bórico; ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácidos C₁-C₄-carboxílicos, -dicarboxílicos y -hidroxicarboxílicos alifáticos, como los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, oxálico, malónico, succínico y láctico, y aromático ácidos carboxílicos y dicarboxílicos, como los ácidos benzoico, o-ftálico, m-ftálico y p-ftálico; fenoles, como p-cresol y p-clorofenol; y oximas, como etanaloxima y propanonoxima. Son co-catalizadores OH-ácidos preferentes los ácidos benzoico, fórmico y bórico.

Particularmente se emplean benzolsulfonamida, metanosulfonamida, 1,2,4-triazol, ácido benzoico, ácido fórmico o ácido bórico como co-catalizadores ácidos.

El co-catalizador ácido se emplea generalmente en una cantidad del 0,5 al 500% molar, preferentemente del 1 al 100% molar, de manera especialmente preferente del 5 al 80% molar y de manera muy especialmente preferente del 10 al 50% molar, relativo a la base.

El empleo de co-catalizadores ácidos procedimiento en el conforme a la invención conlleva que se evite considerable o totalmente la formación de subproductos, como derivados del trifenilpirano.

Para la reacción del 2-arilacetaldehído I con el compuesto aldehídico no-enolizable II es favorable añadir el 2-arilacetaldehído I, si fuera necesario, como disolución o suspensión, a una disolución o suspensión del compuesto aldehídico no-enolizable II.

Las disoluciones/suspensiones de los aldehídos I y II pueden contener, en cada caso, una parte o la cantidad total de disolvente orgánico y/o, en cada caso, una parte o la cantidad total del agua empleada en la reacción. Convencionalmente se emplea tanto disolvente orgánico y/o agua, que los compuestos I y/o II se disuelven o suspenden de un modo, que permite garantizar una fácil manipulación de las disoluciones/suspensiones, particularmente una buena dosificabilidad y un buen mezclado. Estas concentraciones pueden ser determinadas por el experto en ensayos de rutina para la solubilidad. En todos los demás aspectos, tiene un significado subordinado para la ejecución del procedimiento conforme a la invención en qué razón de concentraciones se distribuyen el disolvente y/o el agua sobre las disoluciones/suspensiones de los aldehídos I y II. Sin embargo, la disolución/suspensión del aldehído II contiene preferentemente disolvente y agua en la razón de concentraciones anteriormente indicada.

En un modo de ejecución preferente se formula una parte del compuesto aldehídico no-enolizable II, convencionalmente al menos el 50%, particularmente al menos el 80% y de manera especialmente preferente la cantidad total. Preferentemente se formula la proporción deseada de compuesto aldehídico II en una parte, por ejemplo, al menos un 50% y particularmente en al menos el 80% o especialmente en la cantidad total de mezcla disolvente/agua. Puede resultar además una disolución o suspensión del compuesto aldehídico no-enolizable II. Puede resultar también ventajoso alimentar una parte del disolvente orgánico o mezcla disolvente/agua- con el compuesto aldehídico I a la reacción.

Para la prevención de concentraciones localmente altas de 2-arilacetaldehído I se ha mostrado favorable efectuar una dosificación lineal del 2-arilacetaldehídos I y/o su disolución durante la adición para la disolución o suspensión del compuesto aldehídico no-enolizable II. Se entiende por dosificación lineal la adición continua a lo largo de un mayor periodo de tiempo de generalmente al menos 0,5 h y particularmente al menos 1 h. El 2-arilacetaldehído I y/o su disolución se añaden particularmente con velocidad constante o decreciente a lo largo de un periodo de tiempo en el rango de 0,1 a 25 h, preferentemente de 0,5 a 10 h, de manera especialmente preferente de 1 a 6 h en continuo a una disolución o suspensión de II.

En un modo de ejecución preferente de la invención, la adición se lleva a cabo primero con velocidad de adición constante y al final del periodo de adición, por ejemplo, después de que se haya añadido ya del 60 al 80% en volumen de I, con un ratio de adición reducido, por ejemplo, a 0,8 veces, 0,5 veces ó 0,1 veces la velocidad inicial de adición.

En otro modo de ejecución preferente, la disolución o suspensión del compuesto aldehídico no-enolizable II comprende la base, así como, si fuera necesario, el co-catalizador ácido.

La reacción del 2-arilacetaldehído I con el compuesto aldehídico no-enolizable II se lleva a cabo generalmente en el intervalo de temperatura entre 0 y 100°C, preferentemente entre 5 y 50°C, de manera especialmente preferente entre 10 y 40°C y de manera muy especialmente preferente entre 20 y 30°C.

La formación de subproductos puede minimizarse además, empleando el compuesto aldehídico no-enolizable II en exceso en comparación con el 2-arilacetaldehído I. La razón molar del 2-arilacetaldehído I al compuesto aldehídico no-enolizable II se encuentra generalmente en el rango de 1:1,05 a 1:5, de manera especialmente preferente de 1:1,1 a 1:3 y de manera muy especialmente preferente de 1:1,12 a 1:1,30.

Es posible un aislamiento del producto de reacción con configuración cis- deseado mediante procedimientos habituales conocidos por el experto, como por ejemplo, precipitación, extracción o destilación.

ES 2 305 883 T3

En un modo de ejecución preferente se lleva a cabo el aislamiento del producto de reacción con configuración *cis*- mediante precipitación, de forma que el isómero *cis*- formado (producto de reacción) se extraiga como sólido de la mezcla de disolventes por cristalización en las condiciones de reacción.

- 5 Si el compuesto aldehídico no-enolizable II se emplea en exceso respecto al 2-arilacetaldehído I, puede recuperarse el compuesto aldehídico no-enolizable II en exceso total o parcialmente de la mezcla de reacción. Para esto son apropiados los procedimientos habituales, conocidos por el experto, como quizás precipitación, extracción o destilación.

- 10 En un modo de ejecución preferente, la recuperación del compuesto aldehídico no-enolizable II utilizado en exceso se lleva a cabo de tal manera, que, después de que se haya separado el producto de reacción deseado, se efectúe una separación de la mezcla de reacción en la fase orgánica y la fase acuosa, por ejemplo, mediante destilación por vapor de agua de la mezcla de reacción y posterior destilación fraccionada. Dependiendo de las propiedades del compuesto aldehídico no-enolizable II, como por ejemplo, la solubilidad y destilabilidad, éste se recupera además como fracción aislada o como una mezcla con la fase orgánica o con la fase acuosa. Si se obtiene una mezcla, la separación puede realizarse de manera habitual conocida por el experto, por ejemplo, mediante precipitación, extracción o destilación.

- 20 Mediante el procedimiento conforme a la invención se obtienen los arilpropenales 2,3-*cis*-sustituídos en altos rendimientos y muy buenas purezas, tanto respecto a la configuración *cis*- deseada como también considerando la formación de subproductos no deseados.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 25 Se disuelven 187,5 g de 2-clorobenzaldehído (CBA, 1,334 mol) en una mezcla de 300 g de metanol y 160 g de agua. Se añaden a la mezcla 22 ml de hidróxido sódico acuoso al 1,6% en peso y se tempera a 25°C. A continuación, se hacen gotear con fuerte agitación 148 g de 4-flúorfenilacetaldehído (este 4-flúorfenilacetaldehído (FPA) contiene una proporción del 99,2% en peso de para-flúorfenilacetaldehído (p-FPA), lo que corresponde a 1,063 moles) durante 2 h. Se deja agitar ulteriormente durante 1 h a 20°C. El *cis*-2-(4-flúorfenil)-3-(2-clorofenil)propenal (DPP) precipitado se succiona a temperatura ambiente y se lava con 2 x 100 ml de una mezcla de 300 g de MeOH y 160 g de agua.

Tras el secado se obtienen 266 g de DPP con una proporción del 98,9% de *cis*-DPP. El contenido en trifenilpirano sustituido (TPP) asciende al 0,34%. El punto fijo del producto seco asciende a 92,1°C; el rendimiento en DPP al 95,0%.

- 35 Ejemplo 2

- 40 Se disuelven 170 g de CBA (1,209 moles) en una mezcla de 300 g de metanol y 90 g de agua. Se añaden a la mezcla 28 ml (0,13 moles) de hidróxido sódico acuoso al 16% y 5 g de benzolsulfamida (0,03 moles) y se tempera a 25°C. A continuación, se hacen gotear con fuerte agitación 148 g de FPA (99,2% de p-FPA, 1,063 moles) durante 2 h. Se deja agitar ulteriormente durante 1 h a 20°C y se ajusta, a continuación, un valor del pH de 8 - 10 con aprox. 13 ml de HCl al 31,5%. El DPP precipitado se succiona a temperatura ambiente y se lava con 2 x 100 ml de una mezcla de 300 g de MeOH y 160 g de agua. Tras el secado se obtienen 265 g de DPP con una proporción del 99,3% de *cis*-DPP. El TPP no puede comprobarse. El punto fijo del producto seco asciende a 92,3°C; el rendimiento en DPP al 94,8%.

- 45 Ejemplo 3

- 50 Se disuelven 187,5 g de CBA (1,334 moles) en una mezcla de 300 g de metanol y 130 g de agua. Se añaden a la mezcla 28 ml (0,13 moles) de hidróxido sódico acuoso al 16% y 4 g de benzolsulfamida (0,03 moles) y se tempera a 25°C. A continuación, se hacen gotear con fuerte agitación 148 g de FPA (99,2% de p-FPA, 1,063 moles) durante 2 h. Se deja agitar ulteriormente durante 1 h a 20°C. El DPP precipitado se succiona a temperatura ambiente y se lava con 2 x 100 ml de una mezcla de 300 g de MeOH y 130 g de agua.

Tras el secado se obtienen 268 g de DPP con una proporción del 99,4% de *cis*-DPP. El TPP no puede comprobarse. El punto fijo del producto seco asciende a 92,5°C; el rendimiento en DPP al 95,9%.

- 55 Ejemplos 4 a 8

- 60 Se opera conforme al Ejemplo 2, sustituyendo, sin embargo, la benzolsulfamida por los siguientes compuestos H-ácidos: 4 = metanosulfonamida, 5 = 1,2,4-triazol, 6 = ácido benzoico, 7 = HCOOH, 8 = H₃BO₃, en cada caso, 30 mmol, y empleándose 35 ml de disolución de NaOH al 16% en peso-. Se obtuvieron los siguientes resultados:

65

TABLA 1

Ejemplo	Co-Catalizador	Rendimiento/%	Contenido cis-DPP/ FI.- % (HPLC)	T _F ./°C
4	metanosulfonamida	94,8	98,62	92,6
5	1,2,4-triazol	94,0	98,21	92,3
6	ácido benzoico	95,2	98,89	92,4
7	ácido fórmico	94,7	98,53	91,9
8	ácido bórico	94,6	98,02	91,5

El trifenilpirano sustituido (TPP) no puede comprobarse en ningún caso (HPLC).

Ejemplo 9

En un contenedor agitado de 1,25 m³ se añaden 15 I de hidróxido sódico acuoso (contenido: 16% en peso) a una disolución de 154 kg de 2-clorobenzaldehído en 420 I de una mezcla de MeOH y agua (con un contenido en agua del 23,5% en peso) a 15°C y, a continuación, se añaden, a 20 - 25°C, 136 kg de 4-flúorfenilacetaldehído (FPA, proporción para- 99,1%, proporción subcomponentes < 0,1%) durante 5 h. Se produce además la precipitación del DPP. La precipitación puede completarse con un periodo de postreacción de 1 h a 20°C.

Tras la separación en una centrífuga de descascarillado y lavado con aproximadamente 400 I de una mezcla de 3:1-MeOH/agua se obtienen 260 kg con una humedad residual del 6,6%. El producto seco tiene un contenido en cis-DPP del 98,5%. El rendimiento en cis-DPP asciende al 95,1% relativo al p-FPA. Como productos adicionales hay: trans-DPP: 0,8%; TPP: 0,4%; CBA: 0,2%.

A partir de la mezcla de reacción se obtiene, mediante destilación con vapor de agua, una mezcla de MeOH, agua y CBA, que se separa, a continuación, a través de una columna en metanol y una mezcla de agua y 2-clorobenzaldehído. El clorobenzaldehído se separa como fase inferior y puede reutilizarse.

Ejemplos 10 - 13

Se opera como en el Ejemplo 1, aunque con 300 g de los disolventes orgánicos indicados más adelante y se añaden las siguientes concentraciones de agua. Se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 2

Ejemplo	Disolvente	Agua/g	Rendimiento/%	Contenido cis-DPP/ FI.- % (HPLC)	T _F ./°C
10	tert-butanol	150	66,2	99,49	95,4
11	etanol	100	88,2	97,80	91,5
12	n-propanol	125	75,5	99,60	95,3
13	metilglicol	100	81,9	99,73	93,8

ES 2 305 883 T3

Ejemplo 14

Ejemplo Comparativo (conforme a la DE 37 22 886)

5 Se disuelven 4,0 g de NaOH en 250 ml de MeOH y se mezclan con 155 g CBA bajo enfriamiento. A continuación, se añaden 138 g de FPA a 20 - 30°C durante 4 - 5 h. Se deja agitar ulteriormente durante 5 h a 20°C y se opera del siguiente modo:

10 a) Succión del producto precipitado, lavado con MeOH/agua (2:1) y secado.

Rendimiento total en DPP: 67,6%; contenido en cis-DPP: 93,0% (GC). El punto fijo asciende a 88,4°C.

15 b) Se ajusta un valor del pH de 7 con H₂SO₄ al 10%, se recuperan los productos orgánicos en 600 ml de metil-tertbutiléter, se lavan dos veces con 200 ml de agua, se secan con Na₂SO₄ y se determina entonces la cantidad y composición de la mezcla obtenida por medio de HPLC.

20 Composición: DPP: 90,6%; cis-DPP: 77,4%; trans-DPP: 13,2%; subproductos: 9,2%; rendimiento en DPP (calculado, no aislado): 235 g (90,1%).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la elaboración de 2-arilpropenales 2,3-cis-sustituídos mediante condensación de un 2-ari-
lacetaldéhidó I con un compuesto aldehídico no-enolizable II en presencia de una base, **caracterizado** porque la
reacción se efectúa en una mezcla de disolventes, que comprenda al menos un disolvente orgánico miscible en agua
y agua en una razón volumétrica $V_{\text{disolvente}} : V_{\text{agua}}$ de 10:1 a 0,5:1, empleándose el 2-arilacetaldéhidó I y el compuesto
aldehídico no-enolizable II en una razón molar de I:II en el rango de 1:1,05 a 1:5.
- 10 2. Procedimiento acorde a la Reivindicación 1, **caracterizado** porque el disolvente orgánico se selecciona entre
 C_1 - C_4 -alcoholes o/y mono(C_1 - C_4 -alquil)glicoles.
3. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque como base se emplean
hidróxidos alcalinos o/y alcalino-térreos.
- 15 4. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque la base se emplea en
una cantidad del 0,5 al 30% molar, relativa al compuesto aldehídico no-enolizable II.
5. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque la reacción se efectúa
20 en presencia de un co-catalizador ácido.
6. Procedimiento acorde a la Reivindicación 5, **caracterizado** porque el co-catalizador ácido se emplea en una
cantidad del 5 al 80% molar, relativa a la base.
- 25 7. Procedimiento acorde a la Reivindicación 5 ó 6, **caracterizado** porque el co-catalizador ácido se selecciona
entre compuestos NH-ácidos con un valor del pKa en dimetilsulfóxido en el rango de 10 a 25, ácido bórico, ácido
fosfórico, ácidos carboxílicos, fenoles y oximas.
8. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque el 2-arilacetaldéhidó I
30 se añade a una disolución o suspensión del compuesto aldehídico no-enolizable II.
9. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque el 2-arilacetaldéhidó I
y el compuesto aldehídico no-enolizable II se emplean en una razón molar de I:II en el rango de 1:1,1 a 1:3 y, si fuera
necesario, se recupera total o parcialmente compuesto aldehídico no-enolizable II en exceso.
- 35 10. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque como 2-arilacetaldé-
hidó I se emplea fenilacetaldéhidó, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes seleccionados entre
flúor, cloro, bromo y yodo en el anillo fenil.
- 40 11. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque como compuesto
aldehídico no-enolizable II se emplea benzaldehído, que presenta, si fuera necesario, en el anillo fenil uno o varios
sustituyentes seleccionados entre
- 45 - C_1 - C_{10} -alquil, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden
seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo, C_1 - C_{10} -alcoxi o C_3 - C_{10} -cicloalquil;
 - C_1 - C_{10} -alcoxi, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que pueden
seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo, C_1 - C_{10} -alcoxi o C_3 - C_{10} -cicloalquil;
 - 50 - C_3 - C_{10} -cicloalquil, que presenta, si fuera necesario, uno o varios sustituyentes diferentes de alquil, que
pueden seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, yodo o C_1 - C_{10} -alcoxi;
 - fenoxi, sustituido, si fuera necesario, por 1,2,3,4 ó 5 grupos seleccionados entre C_1 - C_4 -alquil, C_1 - C_4 -alcoxi,
flúor, cloro, bromo o yodo;
 - 55 - halógeno, seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo;
 - C_1 - C_{10} -acilamino; y
 - 60 - un grupo nitro.
12. Procedimiento conforme a una de las anteriores Reivindicaciones, **caracterizado** porque como 2-arilacetaldé-
hído I se emplea 4-flúorfenilacetaldéhidó y como compuesto aldehídico no-enolizable II se emplea 2-clorobenzalde-
hído.
- 65