



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 175**

51 Int. Cl.:
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720529 .1**
96 Fecha de presentación : **25.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1501788**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de 3-trifluormetil-fenil-4-cianobencilcetona.**

30 Prioridad: **26.04.2002 DE 102 18 764**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2010

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

72 Inventor/es: **Engel, Stefan;**
Keil, Michael;
Ott, Christian y
Rack, Michael

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

ES 2 343 175 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

Procedimiento para la obtención de 3-trifluorometil-fenil-4-cianobencilcetona.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona.

α -fenilacetofenonas, como 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona (también denominada α -(4-cianofenil)-3-trifluorometilacetofenona) es una importante sustancia de partida de agentes fitosanitarios (véase, por ejemplo, la WO 00/18714).

La JP 4168826 (JP-A-04270248) describe un procedimiento para la obtención de α -fenilacetofenonas mediante condensación de benzoatos, en caso dado substituidos, con toluenos substituidos en presencia de cantidades al menos equimolares de base. Se describe explícitamente la obtención de 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona mediante reacción de un equivalente de 3-trifluorometilbenzoato de metilo con un equivalente de 4-tolunitrilo en N,N-dimetilformamida. Como base actúa hidruro sódico. El procedimiento descrito es problemático desde el punto de vista técnico de seguridad, ya que en el caso de reacciones con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida se puede llegar a reacciones de descomposición térmicas violentas, véase Chemistry & Engineering 1982, 5, Julio 12 y 1982, 43, septiembre 13. Además, hidruro sódico es autoinflamable en aire húmedo, y reacciona con humedad muy violentamente para dar hidrógeno e hidróxido sódico. Por lo tanto, los eductos y disolventes empleados deberán presentar sólo un contenido en agua extremadamente reducido. No obstante, el empleo de otras bases, como terc-butilato potásico, conduce a rendimientos peores en comparación con hidruro sódico, como se puede extraer de los ejemplos 3 y 3-2, que describen la obtención de 3-clorofenil-4-cianobencilcetona.

Algunas investigaciones del solicitante han mostrado además que en el caso de empleo de otras bases citadas en la JP 4168826, como carbonato potásico en N,N-dimetilformamida, no tiene lugar una reacción, y con hidróxido sódico en sulfóxido de dimetilo tiene lugar exclusivamente saponificación del éster para dar el correspondiente ácido como producto secundario.

Para evitar estos problemas, la WO 00/18714 propone hacer reaccionar tales α -fenilacetofenonas mediante reacción de acetofenonas con bencenos halogenados activados. En esto son desventajosos los rendimientos moderados.

La invención tomaba como base la tarea de desarrollar un procedimiento seguro técnicamente, sencillo y económico, para la obtención de 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona, con el que se alcanzaran rendimientos elevados en producto de valor.

Ahora se descubrió sorprendentemente que 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona se puede obtener en rendimiento muy elevado bajo condiciones de reacción seguras técnicamente y suaves si se hace reaccionar un 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono con 4-tolunitrilo en un disolvente aprótico polar, o en una mezcla de disolventes apróticos polares, en presencia de cantidades al menos equimolares de alcoholatos de potasio con 1 a 4 átomos de carbono de un alcohol primario con 1 a 4 átomos de carbono.

Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona mediante reacción de un 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono con 4-tolunitrilo en un disolvente aprótico polar, o en una mezcla de disolvente apróticos polares, en presencia de al menos una cantidad equimolar de una base, caracterizado porque la base es seleccionada entre alcoholatos potásicos de alcoholes primarios con 1 a 4 átomos de carbono.

Entre los alcoholatos potásicos de alcoholes primarios con 1 a 4 átomos de carbono cuentan metilato potásico, etilato potásico, n-propilato potásico y n-butilato potásico. Es preferente metilato potásico.

Por regla general se emplea la base al menos en cantidad equimolar, referida a 4-tolunitrilo. Preferentemente se emplea 1,1 a 5 equivalentes de base, en especial 1,5 a 4 equivalentes, y de modo muy especialmente preferente 2,01 a 3 equivalentes de base, referido a 4-tolunitrilo.

3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono preferente es 3-trifluorometilbenzoato de metilo, que es adquirible en el comercio. 4-tolunitrilo es igualmente adquirible en el comercio.

El medio de reacción según la invención es un sistema disolvente aprótico, polar, que comprende también mezclas de diversos disolventes apróticos polares y mezclas de disolventes apróticos polares con disolventes apróticos apolares. La fracción de disolventes apolares no sobrepasará generalmente un 50% en volumen, en especial un 20% en volumen. Por lo tanto, la fracción de disolventes apróticos polares en el disolvente a emplear según la invención asciende generalmente al menos un 50% en volumen, y preferentemente al menos un 80% en volumen. Entre los ejemplos de disolventes apróticos polares cuentan N,N-dimetilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono, como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, N-metillactamas, como N-metilpirrolidona, dialcoxialcanos, como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, N-metillactamas, como N-metilpirrolidona, dialcoxialcanos, como 1,2-dimetoxietano, dietilenglicoldialquil-éteres, como dietilglicoldimetiléter, dietilglicoldietiléter, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo, sulfolano o tetraalquilureas, como tetrametilurea. En una forma de ejecución preferente se emplea al menos un disolvente aprótico polar como único medio de reacción (> 99% en volumen, referido al di-

ES 2 343 175 T3

solvente total), que es seleccionado preferentemente entre 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, y entre éstos de modo especialmente preferente N,N-dimetilformamida. Disolventes apróticos apolares preferentes son, a modo de ejemplo, hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno o xilenos, hidrocarburos cíclicos, como ciclohexano, o hidrocarburos alifáticos, como n-heptano, n-hexano, isohexano (mezcla de isómeros de hexano comercial), decano, éter de petróleo, siendo preferentes hidrocarburos aromáticos, en especial tolueno y xilenos. En otra forma preferente de ejecución de la presente invención se emplea un sistema disolvente que comprende, además del disolvente aprótico polar, en especial además de N,N-dimetilformamida, un 1 a un 50% en volumen, preferentemente un 1 a un 20% en volumen, y en especial un 2 a un 15% en volumen de al menos un disolvente aprótico apolar, en especial al menos un hidrocarburo aromático, y especialmente tolueno y/o xilenos. Correspondientemente, la fracción de disolventes apróticos polares en esta mezcla es un 50 a un 99% en volumen, preferentemente un 80 a un 99% en volumen, y en especial un 85 a un 98% en volumen. La adición de disolventes apolares como aditivo a los disolventes apróticos polares facilita la manejabilidad técnica de la reacción, y conduce en especial a una reducción de la viscosidad de las mezclas de reacción, y suprime además una formación de depósitos indeseable en paredes de caldera y otras piezas de aparatos, como agitador y superficies de intercambio de calor.

Por regla general se hacen reaccionar los compuestos de partida 4-tolunitrilo y 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono en proporción equimolar entre sí, pero la proporción cuantitativa de sustancias de empleo es de significado subordinado para el éxito de la reacción. No obstante, por regla general se evita un gran exceso de 4-tolunitrilo, ya que puede conducir a la formación de productos secundarios indeseables. Por lo tanto, por regla general, la proporción molar de 4-tolunitrilo respecto a 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono no sobrepasará un valor de 2 : 1, en especial 1,5 : 1. No obstante, por el contrario también se puede emplear el éster en exceso, pero esto se evita generalmente por motivos de costes. Por lo tanto, la proporción molar de 4-tolunitrilo respecto a trifluorometilbenzoato no sobrepasará preferentemente un valor de 1 : 2, y en especial 1 : 1,5. En una forma de ejecución preferente, la proporción molar de compuestos de partida 4-tolunitrilo y 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono asciende aproximadamente a 1 : 1, por ejemplo 1,1 : 1 a 1 : 1,1.

El procedimiento según la invención se efectúa por regla general a temperaturas por debajo de 100°C, preferentemente no por encima de 60°C, en especial en el intervalo de +0 a 40°C.

La presión de reacción es de significado subordinado. La reacción de 4-tolunitrilo con 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono se efectúa frecuentemente de modo que en primer lugar se dispone el disolvente y la base, y a continuación se añaden los eductos, por separado o como mezcla, y en caso dado se calienta. Si se añaden los eductos sucesivamente, en primer lugar se añade el nitrilo preferentemente, y a continuación se añade el éster. Naturalmente, el tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción empleada, del medio de reacción y de la base, y se sitúa generalmente en el intervalo de 0,5 a 10 horas, y en especial 0,5 a 5 horas.

La reacción se puede llevar a cabo en régimen discontinuo o semi-discontinuo.

La elaboración de la mezcla de reacción y la separación del producto de valor se efectúa según las técnicas habituales, a modo de ejemplo mediante hidrólisis del enolato potásico producido en la reacción con ácido acuoso, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, seguida de una elaboración por extracción. El ácido 3-trifluorometilbenzoico formado, en caso dado, como producto secundario, se puede eliminar de la fase orgánica mediante extracción alcalina. La fase orgánica con el producto de valor se puede emplear sin elaboración adicional en reacciones subsiguientes. En caso dado, también se puede eliminar el disolvente, y se obtiene el compuesto objetivo en forma cristalina.

El procedimiento según la invención presenta varias ventajas frente al procedimiento descrito en la JP 4168826. Por una parte se puede prescindir del empleo peligroso de hidruro sódico en N,N-dimetilformamida. Además, la fase orgánica con el producto de valor se puede emplear en reacciones sucesivas inmediatamente tras la separación del producto secundario formado, ya que la mezcla de reacción no contiene ningún aceite mineral interferente procedente del hidruro sódico. Además, el nuevo procedimiento es más económico, puesto que se consiguen rendimientos más elevados en producto de valor ya a temperaturas de reacción más reducidas. Por el contrario, en el caso de empleo de terc-butolato sódico o terc-butolato potásico como base son necesarias temperaturas de reacción más elevadas, y se obtiene además el producto de valor en peor rendimiento.

La invención se explica más detalladamente mediante los siguientes ejemplos.

Obtención de 3-trifluorometilfenil-4-cianobencilcetona

Ejemplo 1

En un recipiente de reacción se dispuso a 25°C 10 equivalentes de N,N-dimetilformamida y se añadió a esta temperatura bajo agitación 2,5 equivalentes de metilato potásico. A continuación se añadió a esta temperatura en primer lugar 1 equivalente de 3-trifluorometilbenzoato de metilo, y a continuación 1 equivalente de 4-tolunitrilo. Se hizo reaccionar bajo las condiciones indicadas en la tabla 1.

En tanto se calentó la mezcla de reacción a temperaturas por encima de 25°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción en primer lugar a temperaturas por debajo de 40°C. La mezcla de reacción se mezcló después con 3 equivalentes de ácido clorhídrico (10% en peso) en el intervalo de 15 minutos, y después con 25 equivalentes de tolueno. Tras

ES 2 343 175 T3

extracción y separación de fases se reextrajo el extracto orgánico con hidróxido sódico acuoso al 5% en peso. Los rendimientos en compuesto del título se indican en la tabla 1.

Temperatura [°C]	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento [%]
50	1,5	86
25	4,0	82
25	18,0	83

15 Ejemplo comparativo 1

Se repitió el ejemplo 1, pero en lugar de metilato potásico se empleó metilato sódico. La temperatura de reacción ascendía a 25°C, y el tiempo de reacción era 25 horas. Se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento de un 75%.

20 Ejemplo comparativo 2

Se repitió el ejemplo 1, pero en lugar de metilato potásico se empleó terc-butilato sódico. Tras un tiempo de reacción de 2 horas a 80°C se obtuvo el compuesto del título en un 71% de rendimiento.

25 Ejemplo comparativo 3

Se repitió el ejemplo 1, pero en lugar de 2,5 equivalentes de metilato potásico se emplearon 2,1 equivalentes de terc-butilato potásico sólido. Tras un tiempo de reacción de 6,5 horas a 50°C bajo presión normal se obtuvo el compuesto del título en un 69,6% de rendimiento.

ES 2 343 175 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la obtención de 3-trifluorometilfenil-4-bencilcetona mediante reacción de un 3-trifluorometilbenzoato de alquilo con 1 a 2 átomos de carbono con 4-tolunitrilo en un disolvente aprótico polar, o en una mezcla de disolventes apróticos polares, en presencia de al menos una cantidad equimolar de una base, **caracterizado** porque la base se selecciona entre alcoholatos potásicos de un alcohol primario con 1 a 4 átomos de carbono.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se emplean 2,01 a 3 equivalentes de base, referido a 4-tolunitrilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque el disolvente aprótico polar se selecciona entre dimetilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono, N-metilactamas, tetrametilurea, dialcoialcanos, dietilglicoldialquiléteres y sulfóxido de dimetilo.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el disolvente es dimetilformamida.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la mezcla de disolventes apróticos polares comprende un 1 a un 50% en volumen de un hidrocarburo aromático.

20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la mezcla de disolventes apróticos polares comprende como disolvente aprótico polar dimetilformamida, y como hidrocarburo aromático xilenos y/o tolueno.

25 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 40°C.

30

35

40

45

50

55

60

65