



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 155**

51 Int. Cl.:
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 69/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **00985257 .5**
86 Fecha de presentación : **23.12.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1368298**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido 2-hidroxibenzoico 5- y/o 6-substituido.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

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

72 Inventor/es: **Pfrenkle, Andreas;**
Scheffer, Robert, J., H.;
Scheiblich, Stefan;
Wevers, Jan, Hendrik;
Vogelbacher, Uwe, Josef y
Doehner, Robert, F.

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

ES 2 282 155 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 ésteres del ácido 2-hidroxibenzoico 5- y/o 6-substituido.

5 Antecedentes de la invención

Los derivados de ésteres del ácido 2-hidroxibenzoico son materiales de partida convenientes para la síntesis de productos naturales o para la fabricación de benzofenonas fungicidas tales como aquellas que se describen en la publicación U.S. 5,773,663. Se conocen métodos para preparar dichos ésteres del ácido 2-hidroxibenzoico, por ejemplo por la publicación de F.M. Hauser *et al.*, Synthesis, 1980, 814 o por la publicación de Y. Hamada, *et al.*, Tetrahedron, Vol. 47 (1991), 8635. Sin embargo, estos métodos conocidos requieren varias etapas y utilizan agentes reactivos corrosivos o tóxicos y no son manipulables en una preparación a gran escala o bajo condiciones para la fabricación comercial.

Las síntesis de dos etapas citadas, precedentemente, en las publicaciones Synthesis y Tetrahedron, requieren el aislamiento de los productos intermedios, lo que tiene como consecuencia una carga intolerable del medio ambiente con de desperdicios de disolventes. Además, estas síntesis requieren HCl gaseoso y un procedimiento independiente de oxidación, que requiere el empleo de reactivos oxidantes tales como el Br₂ o el CuCl₂.

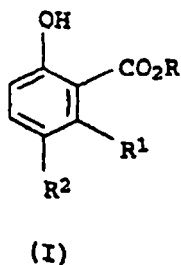
Así pues, constituye un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento de una sola etapa, efectivo y eficaz, para la obtención de ésteres del ácido 2-hidroxibenzoico 5- y/o 6-substituido, que pueda ser manipulado en producciones a gran escala y en procedimientos de fabricación comercial.

Otro objeto de esta invención consiste en proporcionar un medio efectivo para la obtención de un éster del ácido 2-hidroxibenzoico, substituido, con un buen rendimiento, bajo condiciones de reacción relativamente suaves a partir de materiales de partida y de reactivos ya disponibles.

Estos y otros objetos y aspectos de la invención se pondrán de manifiesto de forma más clara por medio de la descripción detallada, expuesta a continuación.

30 Sumario de la invención

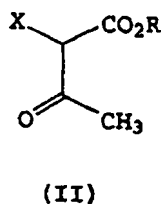
La presente invención proporciona un procedimiento de una sola etapa para la obtención de un compuesto de la fórmula I



en la que

R significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono; y

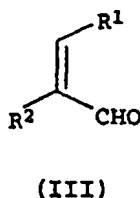
50 R¹ y R² significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de la fórmula II



en la que

65 R significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono y

X significa halógeno o OCOCH_3
con un compuesto de la fórmula III



en la que

R^1 y R^2 significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, y entendiéndose que el compuesto de la fórmula III es cis, trans, o una mezcla de los mismos, en presencia de una sal de ácido carboxílico con 1 hasta 4 átomos de carbono y de un disolvente, siendo la relación molar entre los materiales de partida: compuesto III con relación al compuesto II mayor o igual que 1,8.

Descripción detallada de la invención

Los ésteres del ácido 2-hidroxibenzoico, sustituido, de la fórmula I son adecuados como materiales de partida clave en la síntesis de productos naturales y en la fabricación de importantes agentes fungicidas de benzofenona. Por lo tanto, es muy deseable la preparación eficiente de tales compuestos con actividad fungicida, de una manera cuidadosa con el medio ambiente.

El presente procedimiento, de una sola etapa, hace que sea accesible el ácido salicílico de la fórmula I a partir de los β -cetoésteres de la fórmula II y de los aldehídos de la fórmula III. Su practicabilidad está asegurada mediante el empleo de los aldehídos III en una relación molar no menor que 1,8, con relación al compuesto II. Esto asegura que la mezcla de la reacción permanezca agitable de forma eficiente, incluso con cantidades pequeñas de disolvente y pueden ser alcanzados buenos rendimientos, de forma consistente, incluso a escala industrial.

En una forma preferente de realización del procedimiento, el aldehído III se carga inicialmente y, a continuación, se añaden la sal y el disolvente de forma sucesiva o de forma conjunta en el transcurso de 0 a 3 horas, por regla general.

Además, puede ser ventajoso, aumentar la temperatura de la reacción, en el transcurso de la reacción, desde 60-120°C, al inicio, hasta, 130-140°C, al final.

Los compuestos preferentes, preparados mediante el procedimiento de la invención, son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y R^2 significa hidrógeno. Los compuestos más preferentes son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 significa metilo y R^2 significa hidrógeno.

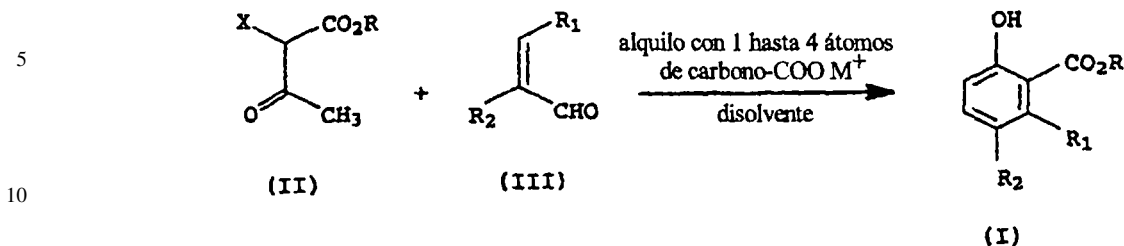
Los compuestos preferentes de la fórmula II, empleados en el procedimiento de la invención, son aquellos compuestos en los que X significa halógeno. Los compuestos más preferentes son aquellos compuestos de la fórmula II, en la que X significa Cl.

Los compuestos de la fórmula III pueden estar representados con la configuración cis o trans o como una mezcla de los mismos. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los compuestos designados por la fórmula III incluyen el isómero cis, el isómero trans o una mezcla de los mismos.

La expresión halógeno, que se emplea en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, designa Cl, Br, F o I.

Según el procedimiento de la invención, un β -cetoéster de la fórmula II se hace reaccionar con un aldehído α,β -insaturado de la fórmula III en presencia de una sal de ácido carboxílico con 1 hasta 4 átomos de carbono y de un disolvente para formar el producto deseado de fórmula I. La reacción se muestra en el diagrama de flujo I, en el que M significa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

Diagrama de flujo I



15 Los disolventes adecuados, para ser empleados en el procedimiento de invención, incluyen disolventes polares, de forma preferente disolventes próticos tales como los ácidos carboxílicos con 1 hasta 4 átomos de carbono o los alcoholes con 1 hasta 6 átomos de carbono. Los disolventes preferentes son los ácidos carboxílicos con 2 hasta 4 átomos de carbono o mezclas de un ácido carboxílico con 2 hasta 4 átomos de carbono y un alcohol con 1 hasta 6 átomos de carbono, de forma más preferente el ácido acético o una mezcla del mismo con metanol o con etanol. En general, se emplean más de 2,5 equivalentes molares de disolvente; de forma preferente desde aproximadamente 2,5 hasta 5 y, de forma más preferente, desde aproximadamente 2,5 hasta 3,5 equivalentes molares de disolvente.

20 Como sales ácidas, adecuadas para ser empleadas en el procedimiento de la invención, entran en consideración las sales de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos de ácido carboxílico con 1 hasta 4 átomos de carbono, de forma más preferente las sales de los metales alcalinos del ácido acético tales como el acetato de sodio o el acetato de potasio. Preferentemente se añadirán a la mezcla de la reacción desde aproximadamente 1,3 hasta 3,0 equivalentes molares, de forma más preferente desde aproximadamente 1,4 hasta 1,6 equivalentes molares de la sal de ácido carboxílico.

25 En el presente procedimiento, el aldehído III se emplea en una relación molar no menor que 1,8, con relación al compuesto II. De forma preferente, se harán reaccionar desde aproximadamente 1,9 hasta 2,5 y, de forma más preferente, desde aproximadamente 2,0 hasta 2,2 equivalentes molares del aldehído III.

30 En una forma de realización preferente del procedimiento, se carga, inicialmente, el aldehído III y, a continuación, se añaden la sal y el disolvente de forma sucesiva o de forma conjunta en general el transcurso de 0 hasta 3 horas. Puede ser ventajoso, en este caso, añadir primero una parte o la cantidad total de la sal y comenzar, únicamente entonces, con la adición del disolvente. De forma general el compuesto II se añade el último, en el transcurso de 0 hasta 3 horas.

35 En el procedimiento de la invención, la velocidad de la reacción está directamente relacionada con la temperatura de la reacción, es decir, que la velocidad de la reacción aumenta con el aumento de la temperatura. Sin embargo, las temperaturas de reacción excesivamente elevadas pueden conducir a la descomposición y a la formación de productos secundarios indeseables, reduciéndose, de este modo, el rendimiento en producto y la pureza. Las temperaturas adecuadas para la reacción en el procedimiento de la invención pueden variar dentro de un intervalo comprendido desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, de forma preferente desde aproximadamente 60°C hasta 150°C, de forma más preferente desde aproximadamente 110°C hasta 140°C.

40 Además, puede ser ventajoso aumentar la temperatura de la reacción, en el transcurso de la reacción, desde 60-120°C, al inicio, hasta 130-140°C al final. La temperatura de la reacción puede ser aumentada, por ejemplo, mediante la eliminación de los productos de bajo punto de ebullición, en caso necesario, mediante la aplicación de presión reducida. De forma semejante, es posible llevar a cabo la reacción en un sistema cerrado. En este caso, una temperatura de reacción más elevada dará como resultado, de forma automática, una presión más elevada. De forma preferente, la presión empleada se encuentra en el intervalo desde 0,1 hasta 6 atm.

45 Por lo general, los reactivos individuales son añadidos desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

50 El tiempo de la reacción se encuentra comprendido, por regla general, en el intervalo desde 3 hasta 8 horas.

55 El producto, constituido por el éster del ácido hidroxibenzoico de la fórmula I, puede aislarse mediante el empleo de técnicas de aislamiento convencionales tales como la precipitación, la decantación, la filtración, la extracción, la separación por cromatografía o similares, de forma preferente mediante la filtración o la extracción.

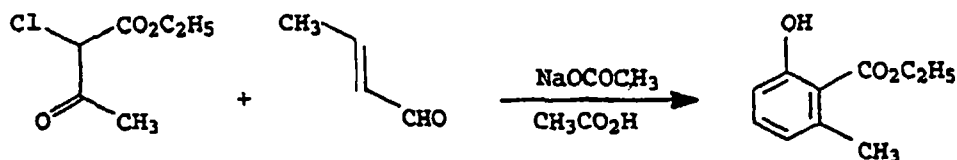
60 Los compuestos de la fórmula I son adecuados a modo de productos intermedios en la síntesis de productos naturales y en la fabricación de agentes fungicidas de benzofenona como los que se han descrito en la publicación 5,773,663.

65 A continuación ha sido indicado el ejemplo del párrafo siguiente, para explicar todavía mejor la invención. Este ejemplo tiene únicamente carácter ilustrativo y no debe entenderse, en modo alguno, como limitativo del alcance o de los principios fundamentales de la invención.

La expresión RMN se refiere a la espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Todas las partes son partes en peso, a menos que se diga otra cosa.

Ejemplo 1

Obtención del 2-hidroxi-6-metilbenzoato de etilo



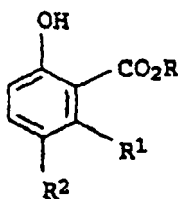
Se conectó un recipiente con camisa, de 4 litros, con un aparato de destilación, que estaba inicialmente cargado con 770,9 g [11 moles] de crotonaldehído. Se añadieron, bajo agitación, 615,2 g [7,5 moles] de acetato de sodio anhidro y la carga se calentó hasta 60°C. A continuación se añadieron 900 g de ácido acético en el transcurso de una hora, durante la cual la temperatura se elevó hasta 83°C. La suspensión se calentó entonces bajo reflujo y se mezcló con 857,2 g [5 moles] de 2-cloroacetato de etilo (pureza: 96%) en el transcurso de una hora.

A continuación, la carga se agitó durante cinco horas, durante las cuales, se eliminaron inicialmente, por destilación, 700 ml, aproximadamente, de productos de bajo punto de ebullición, hasta que se alcanzó una temperatura interna de 130°C. A continuación, se redujo la presión hasta 200 mbares y se prosiguió la destilación hasta que la temperatura interna alcanzó, de nuevo, los 135°C.

El residuo se enfrió hasta 85°C y se mezcló con 1.250 g de agua (calentada previamente a 80°C). Al cabo de 10 minutos de agitación a 80°C, se separó la fase acuosa. Este proporcionó 893 g de la fase orgánica en forma de un aceite pardo oscuro, con un contenido de producto del 63,2% (lo cual corresponde a un rendimiento del 62,6% de la teoría).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula I,

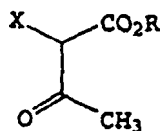


(I)

en la que

R significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono; y

R¹ y R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de la fórmula II



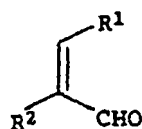
(II)

en la que

R significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono y

X significa halógeno o OCOCH₃

con un compuesto de la formula III



(III)

en la que

R¹ y R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,

en presencia de una sal de ácido carboxílico con 1 hasta 4 átomos de carbono y de un disolvente, siendo la relación molar compuesto III : compuesto II mayor o igual que 1,8.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se inicialmente se carga el aldehído III, a continuación se añade la sal y el disolvente de forma sucesiva o de forma conjunta y, finalmente, se añade el compuesto II.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se establece una temperatura inicial de la reacción de 60°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado y la temperatura se aumenta hasta 130-140°C, en el transcurso de la reacción.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es un ácido carboxílico con 1 hasta 4 átomos de carbono o una mezcla del mismo con un alcohol con 1 hasta 6 átomos de carbono.

ES 2 282 155 T3

5. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente es el ácido acético y la sal del ácido carboxílico con 1 hasta 4 átomos de carbono es el acetato de sodio.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula II, en la que X significa Cl.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III, en la que R¹ significa metilo y R² significa H.