



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 346**

51 Int. Cl.:
C07C 17/263 (2006.01)
C07C 22/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02702871 .1**
86 Fecha de presentación : **11.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1369405**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54 Título: **Producto para producir 1-cloro-4-arilbutano.**

30 Prioridad: **12.03.2001 JP 2001-68337**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Sumitomo Chemical Company, Limited**
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP
ONO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

72 Inventor/es: **Hibino, Hiroaki;**
Ohtsuka, Susumu;
Miyamoto, Yasunobu y
Okumoto, Itsuo

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

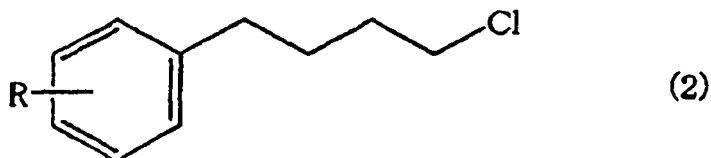
Producto para producir 1-cloro-4-arilbutano.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para producir un 1-cloro-4-arilbutano.

Técnica anterior

Un 1-cloro-4-arilbutano representado por la fórmula general (2):



20 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, es útil como producto intermedio para la síntesis de medicamentos y productos agroquímicos, y generalmente se emplea para su proceso de producción la reacción de 1-aril-1-butanol con cloruro de tionilo. No obstante, dicho proceso no siempre resulta un proceso de producción satisfactorio a nivel industrial, ya que la producción del material de partida, 4-aril-1-butanol, resulta complicada y además el proceso requiere varias etapas.

Rossander y Marvel (J. Am. Chem. Soc., 1928 vol. 50 pp. 1491-1497) describe la reacción de un reactivo de Grignard con paratoluen-sulfonato de gamma-cloropropilo como método para alargar las cadenas de carbono tres átomos.

30 Kruglova y Freidlina (Bull Acad. Sci. USSR, Chem. Division, 1972, vol. 21 pp. 839-842) describe la reacción de alfa, alfa-dicloro-omega-bromo alcanos y alquenos con haluros de bencil- y alil-magnesio.

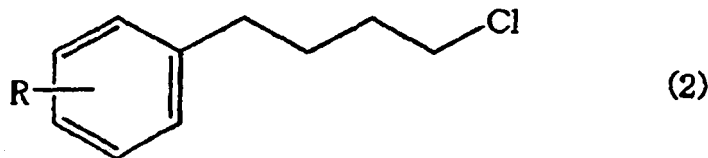
En US-A-5.659.084 se describen procesos y productos intermedios para la preparación de benzaldehídos 2-sustituidos.

En US-A-4.331.820 se describe cis-6-undeceno-1-cloruro y un método para su preparación haciendo reaccionar 1-bromo-3-cloropropano con un reactivo de grignard de cis-3-octeno-1-cloruro en presencia de cloruro de cobre y litio como catalizador.

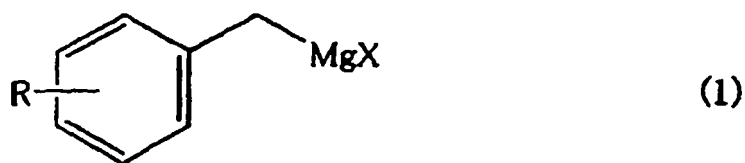
Descripción de la invención

En estas circunstancias, los autores de la presente invención han estudiado un proceso más ventajoso a nivel industrial para producir un 1-cloro-4-arilbutano y han llegado a la conclusión de que se puede obtener un 1-cloro-4-arilbutano, a través de una etapa, en un buen rendimiento, haciendo reaccionar 1-bromo-3-cloropropano, que resulta económico y fácilmente asequible, con un haluro de bencilmagnesio en un disolvente para obtener la presente invención.

Es decir, la presente invención consiste en proporcionar un proceso para producir un 1-cloro-4-arilbutano representado por la fórmula general (2):



60 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, que comprende la reacción de 1-bromo-3-cloropropano con un compuesto representado por la fórmula general (1):

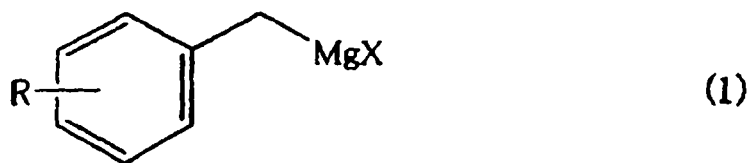


10 en la que R es como se ha definido antes; y X representa un átomo de cloro, un átomo de bormo o un átomo de yodo, en un disolvente.

Modo de realización de la invención

15 A continuación, se ilustra la presente invención en detalle.

En el compuesto representado por la fórmula general (1):



25 (en adelante abreviado compuesto (1), R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo, X en el compuesto anterior (1) representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

30 Entre los ejemplos de grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-hexilo, etc. Entre los ejemplos de grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo isobutoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-hexiloxi, etc.

35 Entre los ejemplos de compuesto (1) se incluyen cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, yoduro de bencilmagnesio, cloruro de 2-metilbencilmagnesio, bromuro de 2-metilbencilmagnesio, yoduro de 2-metilbencilmagnesio, cloruro de 3-metilbencilmagnesio, bromuro de 3-metilbencilmagnesio, yoduro de 3-metilbencilmagnesio, cloruro de 4-metilbencilmagnesio, bromuro de 4-metilbencilmagnesio, yoduro de 4-metilbencilmagnesio, cloruro de 2-etilbencilmagnesio, bromuro de 2-etilbencilmagnesio, yoduro de 2-etilbencilmagnesio, cloruro de 3-n-propilbencilmagnesio, bromuro de 3-n-propilbencilmagnesio, yoduro de 3-n-propilbencilmagnesio, cloruro de 2-isopropilbencilmagnesio, bromuro de 2-isopropilbencilmagnesio, yoduro de 2-isopropilbencil magnesio, cloruro de 3-nbutilbencilmagnesio, bromuro de 3-n-butilbencilmagnesio, yoduro de 3-n-butilbencilmagnesio, cloruro de 2-terc-butilbencilmagnesio, bromuro de 2-terc-butilbencilmagnesio, yoduro de 2-terc-butilbencilmagnesio, cloruro de 2-metoxibencilmagnesio, bromuro de 2-metoxibencilmagnesio, yoduro de 2-metoxibencilmagnesio, cloruro de 3-metoxibencilmagnesio, bromuro de 3-metoxibencilmagnesio, yoduro de 3-metoxibencilmagnesio, cloruro de 4-metoxibencilmagnesio, bromuro de 4-metoxibencilmagnesio, yoduro de 4-metoxibencilmagnesio, cloruro de 2-etoxibencilmagnesio, bromuro de 2-etoxibencilmagnesio, yoduro de 2-etoxibencilmagnesio, cloruro de 3-n-propoxibencilmagnesio, bromuro de 3-n-propoxibencilmagnesio, yoduro de 3-n-propoxibencilmagnesio, cloruro de 2-isopropoxibencilmagnesio, bromuro de 2-isopropoxibencilmagnesio, yoduro de 2-isopropoxibencilmagnesio, cloruro de 3-n-butoxibencilmagnesio, bromuro de 3-n-butoxibencilmagnesio, yoduro de 3-n-butoxibencilmagnesio, cloruro de 2-isobutoxibencilmagnesio, bromuro de 2-iso-butoxibencilmagnesio, yoduro de 2-isobutoxibencilmagnesio, etc.

55 El compuesto (1) que se utiliza puede ser un producto disponible en el comercio. Alternativamente, se puede utilizar por ejemplo un producto obtenido por reacción de magnesio con un haluro de bencilo en un disolvente, tal como se describe más adelante. Es preferible utilizar el haluro de bencilo y el disolvente habiéndolos sometido a un tratamiento de deshidratación con un agente de deshidratación, como por ejemplo tamices moleculares, sulfato de magnesio, etc., o habiéndolos deshidratado por destilación.

60 El proceso de la presente invención consiste en la reacción de 1-bromo-3-cloropropano con el compuesto (1) en un disolvente.

65 En esta reacción, se puede utilizar el compuesto (1) en una cantidad de uno o más en moles en función del 1-bromo-3-cloropropano, o se puede utilizar 1-bromo-3-cloropropano en una cantidad de uno o más en moles en función del compuesto (1). La cantidad puede seleccionarse apropiadamente tomando en cuenta la reactividad, la eficacia económica etc.

ES 2 298 346 T3

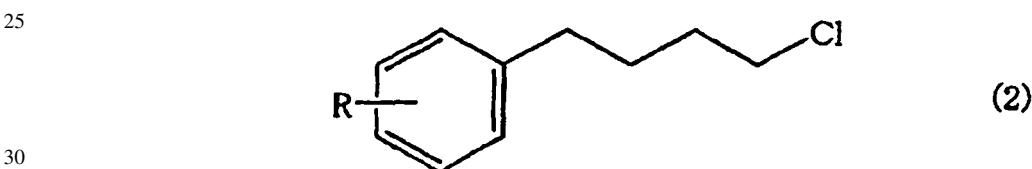
Entre los ejemplos de disolventes se incluyen disolventes etéreos como éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, anisol etc; disolventes mixtos de estos disolventes etéreos y disolventes de hidrocarburo aromático como tolueno, xileno, etc.; disolventes mixtos de estos disolventes etéreos y disolventes de hidrocarburo alifático como hexano, heptano, etc.; y similares. Normalmente, se utiliza el disolvente sometándolo a tratamiento de deshidratación con un agente deshidratante como por ejemplo tamices moleculares, etc. o a un tratamiento de deshidratación por destilación.

La cantidad del disolvente que se utiliza es normalmente el doble o más del peso en función del compuesto (1). El límite superior no está limitado específicamente pero, desde el punto de vista práctico, es 20 veces más, o menos, el peso, ya que una cantidad excesiva de disolvente es desventajosa para la eficacia volumétrica. En el caso de utilizar como compuesto (1) su solución en el disolvente, puede ser no necesaria la posterior adición de disolvente.

La temperatura de reacción de la reacción que se ha descrito es normalmente la comprendida entre -60 y 100°C, preferiblemente entre -20 y 60°C.

En la reacción que se ha descrito, se puede añadir 1-bromo-3-cloropropano a una mezcla del compuesto (1) y el disolvente, o se puede añadir el compuesto (1) a una mezcla de 1-bromo-3-cloropropano y el disolvente. Alternativamente, se pueden verter en el disolvente tanto el compuesto (1) como 1-bromo-3-cloropropano en combinación.

Una vez completada la reacción, se puede someter la mezcla de reacción resultante a tratamiento de descomposición del compuesto (1) que queda mezclándolo, por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, una solución acuosa ácida de cloruro de amonio, etc., agua, o similares, seguido de un tratamiento de separación para aislar el 1-cloro-4-arilbutano deseado representado por la fórmula general (2):



en la que R es como se ha definido antes. Se puede purificar posteriormente el 1-cloro-4-arilbutano representado por la fórmula general (2) por ejemplo por destilación, cromatografía de columna y similares.

Después de someter el compuesto (1) que queda al tratamiento de descomposición, o al posterior tratamiento de separación, se puede añadir un disolvente orgánico no miscible en agua. Entre los ejemplos de disolventes orgánicos no miscibles en agua se incluyen disolventes de hidrocarburo aromático como tolueno, xileno, etc.; disolventes de hidrocarburo alifático como hexano, heptano, etc.; disolventes de hidrocarburo halogenado como diclorometano, clorobenceno, etc. La cantidad de los mismos que se utilice no se limita de manera específica.

Entre los ejemplos de 1-cloro-4-arilbutano representados por la fórmula general (2) así obtenido se incluyen 1-cloro-4-fenilbutano, 1-cloro-4-(2-metilfenil)butano, 1-cloro-4-(3-metilfenil)butano, 1-cloro-4-(4-metilfenil)butano, 1-cloro-4-(2-etilfenil)butano, 1-cloro-4-(3-n-propilfenil)butano, 1-cloro-4-(2-metoxifenil)butano, 1-cloro-4-(3-n-butilfenil)butano, 1-cloro-4-(2-terc-butilfenil)butano, 1-cloro-4-(2-metoxifenil)butano, 1-cloro-4-(3-metoxifenil)butano, 1-cloro-4-(4-metoxifenil)butano, 1-cloro-4-(2-etoxifenil)butano, 1-cloro-4-(3-n-propilfenil)butano, 1-cloro-4-(2-isopropoxifenil)butano, 1-cloro-4-(3-n-butoxifenil)butano, 1-cloro-4-(2-isobutoxifenil)butano, etc.

Ejemplos

A continuación, se ilustrará la presente invención en detalle por medio de ejemplos, si bien la presente invención no queda limitada con dichos ejemplos.

Ejemplo 1

Se colocó una solución de cloruro de bencilmagnesio/tetrahidrofurano (contenido: 12,5% en peso) (150 g) en un recipiente de reacción equipado con un agitador y un condensador y se ajustó la temperatura interior a 0°C. A la misma temperatura, se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (19,6 g), durante 2 horas, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura interior a 0° a 5°C durante 4 horas. Se añadió la mezcla de reacción a 10% en peso de ácido clorhídrico (55 g) (en este momento, se mantuvo la temperatura interior de la mezcla a 30°C o inferior). Después de agitar y dejar en reposo, se separó una capa orgánica y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada (55 g) y se concentró a presión reducida para obtener un producto oleoso (23,2 g) que contenía 1-cloro-4-fenilbutano. Cuando esto se analizó por cromatografía de gases (método de patrón interno), el contenido de 1-cloro-4-fenilbutano fue 89,5% en peso. En rendimiento en función de 1-bromo-3-cloropropano fue 98,6%.

Ejemplo 2

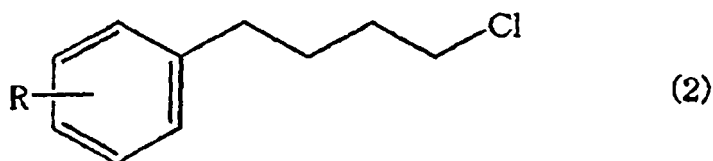
Se introdujeron en un recipiente de reacción equipado con un agitador y un condensador, 1-bromo-3-cloropropano (21,5 g) y tetrahidrofurano (123 g) y se ajustó la temperatura interior a 0°C. A la misma temperatura, se añadió solución de cloruro de bencilmagnesio/tetrahidrofurano (contenido: 13,7% en peso) (150 g), gota a gota, durante 2 horas, seguido de agitación y se mantuvo la temperatura interior a entre 0 y 5°C durante 4 horas. Se añadió la mezcla de reacción a 10% en peso de ácido clorhídrico (60 g) (en este momento, se mantuvo la temperatura interior de la mezcla a 30°C o inferior). Después de agitar y de dejar en reposo, se separó una capa orgánica y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada (60 g) y se concentró a presión reducida para obtener un producto oleoso (23,6 g) que contenía 1-cloro-4-fenilbutano. Cuando se analizó por cromatografía de gases (método de patrón interno), el contenido de 1-cloro-4-fenilbutano fue 91,0% en peso. El rendimiento en función de 1-bromo-3-cloropropano fue 94,1%.

Aplicación industrial

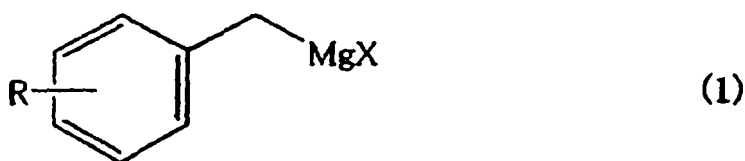
De acuerdo con el proceso de la presente invención, se puede producir el 1-cloro-4-arilbutano deseado a través de una etapa, en un buen rendimiento, haciendo reaccionar 1-bromo-3-cloropropano, que resulta económico y fácilmente asequible, con un haluro de bencilmagnesio. Por consiguiente, el proceso de la presente invención es un proceso ventajoso a nivel industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un 1-cloro-4-arilbutano representado por la fórmula general (2):



en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, que comprende la reacción de 1-bromo-3-cloropropano con un compuesto representado por la fórmula general (1):



en la que R se define como antes; y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, en un disolvente.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona entre disolventes de éter, disolventes mixtos de disolventes de éter y disolventes de hidrocarburo aromático, y disolventes mixtos de disolventes de éter y disolventes de hidrocarburo alifático.

3. Un proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente es un disolvente de éter seleccionado entre éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y anisol, o un disolvente mixto de dicho disolvente etéreo y tolueno, xileno, hexano o heptano.

4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la cantidad en peso de disolvente utilizada es de 2 a 20 veces más la cantidad en peso del compuesto de fórmula (1).

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la temperatura de reacción es -60 a 100°C.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además, una vez completada la reacción, someter la mezcla de reacción resultante a un tratamiento de descomposición del compuesto de fórmula (1) que queda mezclándolo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, una solución acuosa ácida de cloruro de amonio, o agua, seguido del tratamiento de separación para aislar el compuesto de fórmula (2).

7. Un proceso según la reivindicación 6, en el que se añade un disolvente orgánico no miscible en agua después de someter la mezcla a tratamiento de descomposición del compuesto de fórmula (1) que queda o del posterior tratamiento de separación.

8. Un proceso según la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico no miscible en agua es un disolvente de hidrocarburo aromático, un disolvente de hidrocarburo alifático o un disolvente de hidrocarburo halogenado.

9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el compuesto de fórmula (2) es 1-cloro-4-fenilbutano.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el compuesto de fórmula (1) es cloruro de bencilmagnesio.