



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETUALE

⑤1 Int. Cl.³: C 07 C 59/84

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
 Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein



⑪

⑫ FASCICOLO DEL BREVETTO A5

630 054

⑯ Numero della domanda: 7097/76

⑯ Titolare/Titolari:
 Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco
 A.C.R.A.F. S.p.A., Roma (IT)

⑯ Data di deposito: 04.06.1976

⑯ Priorità: 05.06.1975 IT 49925/75

⑯ Inventore/Inventori:
 Leandro Baiocchi, Roma (IT)

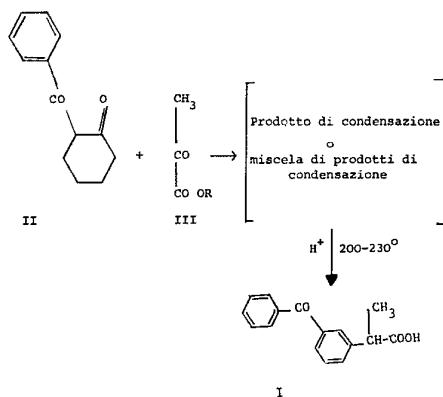
⑯ Brevetto rilasciato il: 28.05.1982

⑯ Fascicolo del
 brevetto pubblicato il: 28.05.1982

⑯ Mandatario:
 Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève

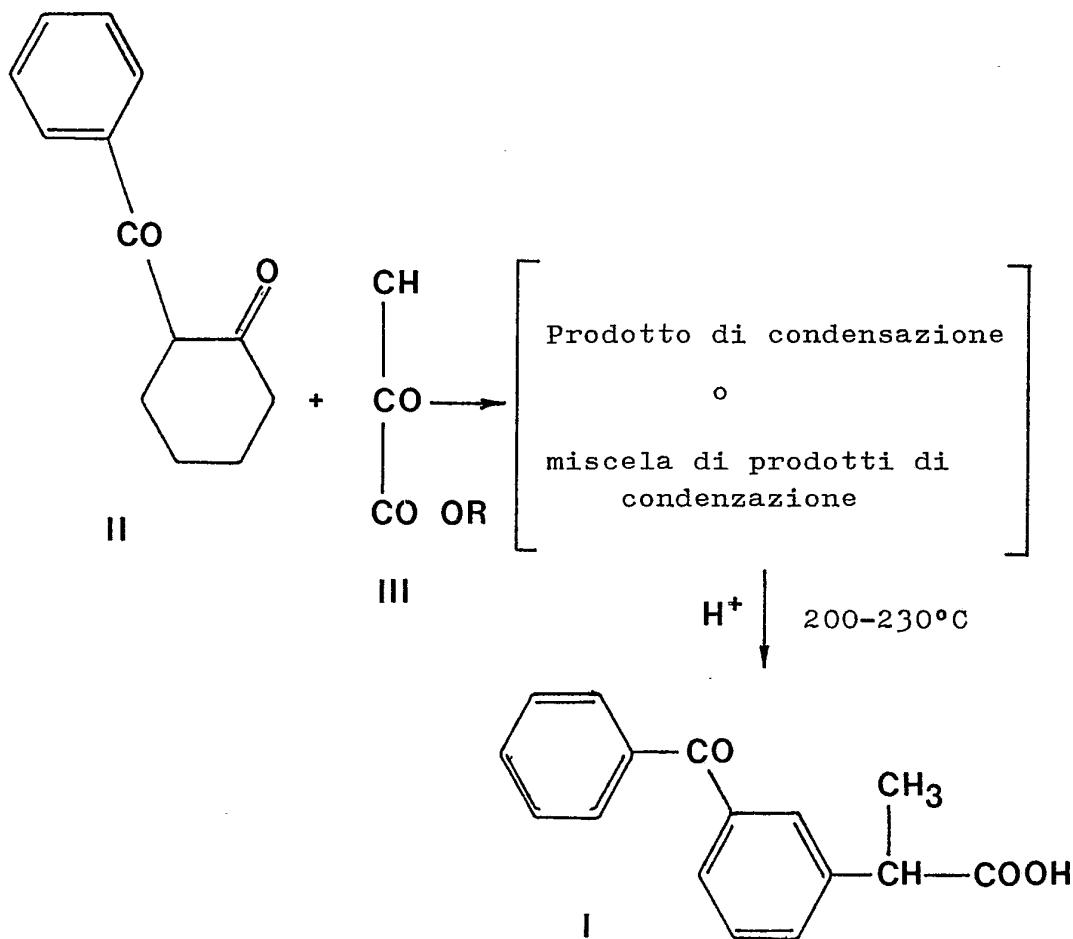
⑯ Procedimento per la preparazione dell'acido m.benzoil-idratropico.

⑯ Metodo per preparare l'acido m.benzoil-idratropico (I), caratterizzato dal fatto di prevedere il riscaldamento in presenza di un catalizzatore acido, ad una temperatura compresa tra 200 e 230°C della miscela di prodotti di condensazione ottenuta tra 2-benzoil-cicloesanone (II) e acido piruvico (III, R=H) o un suo derivato semplice (estere, sale), secondo lo schema seguente



RIVENDICAZIONI

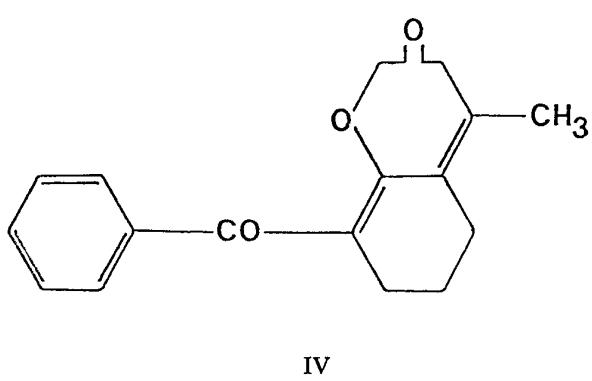
1. Metodo per preparare l'acido m.benzoil-*idratropico*, caratterizzato dal fatto di prevedere il riscaldamento in presenza di un catalizzatore acido, ad una temperatura compresa tra 200 e 230°C, della miscela contenente il 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetraidro-benzo[b]furan-2-one (IV) ed ottenuta tra 2-benzoil-cicloesanone e acido piruvico o un estere dell'acido piruvico con un alcool contenente meno di 5 atomi di carbonio, secondo lo schema seguente:



dove R = H, un metallo alcalino o alchile contenente da 1 a 5 atomi di carbonio.

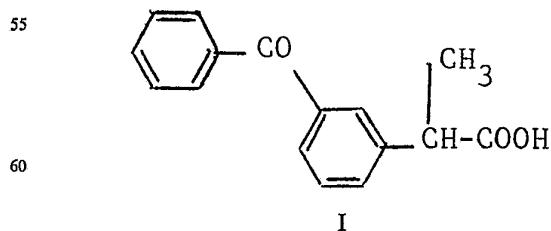
2. Metodo per preparare l'acido m-benzoil idratropico, caratterizzato dal fatto che il 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetraidro-benzo[b]furan-2-one (IV)

dato in presenza di un catalizzatore acido a temperatura tra i 200° e 230°C.



viene isolato dalla miscela di reazione ottenuta secondo la rivendicazione 1 e che il prodotto così isolato viene riscal-

La presente invenzione si riferisce ad un nuovo processo per la sintesi dell'acido m.benzoil-idratropico (I) sostanza che

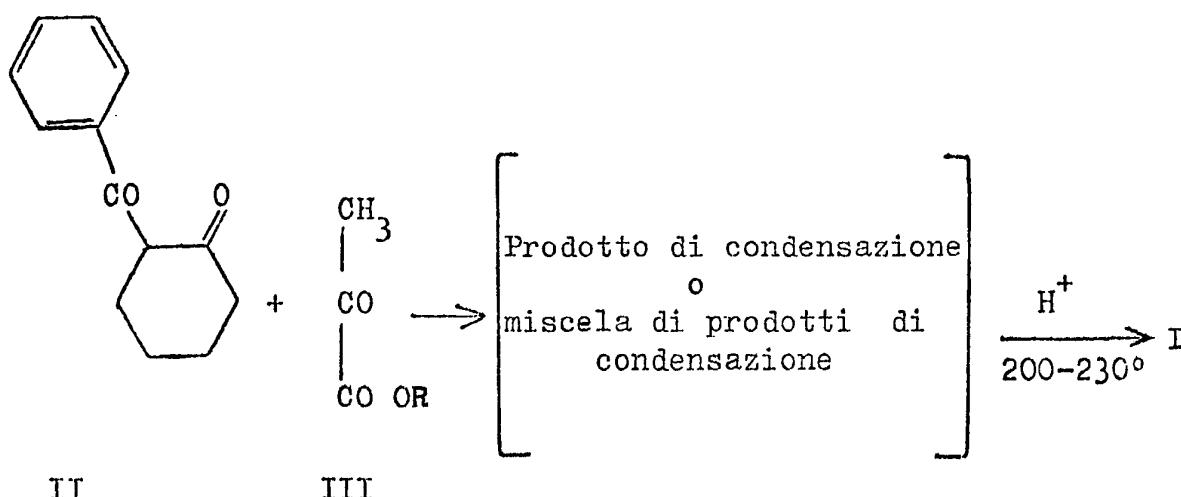


ha trovato largo impiego in terapia umana. Malgrado siano note già tre sintesi di questo composto esse soffrono di notevoli svantaggi da un punto di vista industriale.

In particolare la prima (B.F. n. 1 546 478) prevede un elevato numero di passaggi e l'impiego di sostanze altamente

tossiche (KCN) o irritanti (bromuro di m.benzoil-benzile), mentre la seconda e la terza (B.F. n. 1 546 478, I addizione (15/12/1967) e B.F. n. 2 163 875) appaiono chiaramente, dal testo stesso che le descrive, confinate soprattutto all'impiego di laboratorio, con scarse possibilità di applicazione industriale.

La nuova sintesi descritta nel presente brevetto impiega una reazione del tutto originale e permette di preparare l'acido m.benzoil-idratriplico, in due soli passaggi, e con buone rese, da materiali facilmente accessibili. Il punto cruciale dell'invenzione consiste nell'aromatizzazione, a temperatura tra 200 e 230° e in presenza di un adatto catalizzatore acido, del prodotto o della miscela di prodotti di condensazione che si ottiene dal 2-benzoil-cicloesanone (II) e dell'acido piruvico (III, R = H) o da un suo derivato semplice (estere o sale di metallo alcalino) secondo lo schema seguente:

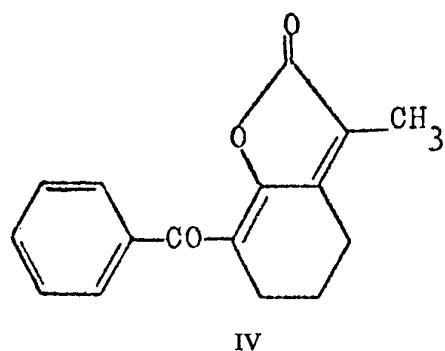


La condensazione del 2-benzoil-cicloesanone con l'acido piruvico (o i suoi derivati) viene condotta intorno ai 150° e non richiede l'impiego di solventi.

È possibile usare come catalizzatori sostanze a natura acida (HCl , ZnCl_2 , Al_2O_3 , ecc.) o basica (trietylamina, NaOH , ecc.), dei tensioattivi (dodecilsulfonato di sodio e simili), l'anidride acetica, o loro miscele.

La natura dei prodotti ottenuti dipende sia dal tipo di derivato piruvico usato che dal catalizzatore impiegato per promuovere la condensazione stessa.

In alcune di queste condizioni un prodotto di condensazione predomina sugli altri. Esso si può separare mediante cromatografia su colonna di SiO_2 , o con le tecniche tradizionali a seconda della complessità della miscela ottenuta. L'analisi elementare e le proprietà spettrofotometriche di questo prodotto sono in accordo con la struttura lattonica (IV) del 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetraidro-benzo[*b*]furan-2-one.



Questo lattone sottoposto ad aromatizzazione nelle condizioni descritte più oltre dà l'acido m.benzoil-idratropico (I) con rese pressoché quantitative.

D'altra parte, sottopenendo ad aromatizzazione alcuni dei grezzi di condensazione dai quali il lattone IV è stato separato, si ottiene acido m.benzoil-idratropico con rese migliori di quanto possa giustificare il contenuto di IV nelle miscele stesse. È quindi evidente che in queste miscele sono presenti, accanto al lattone IV, altri prodotti contenenti una o più molecole di acqua e capaci di dare I per successiva aromatizzazione.

L'aromatizzazione stessa è condotta semplicemente per
 50 riscaldamento del lattone IV, o delle miscele di prodotti ot-
 tenuti dalle condensazioni suddette, a temperatura tra i 200
 e 230° in presenza di un largo eccesso di un catalizzatore
 acido.

La durata della reazione è variabile tra le 5 e le 24 ore ed è determinata dal tipo di catalizzatore la cui natura può variare notevolmente. Oltre all'acido polifosforico e al tricloruro di alluminio si può impiegare con buoni risultati l'acido cloridrico concentrato in tubo chiuso. Da un punto di vista pratico è però preferibile l'uso del cloridrato di piridina o di una miscela di cloridrati di basi piridiche commerciali. Tali reattivi presentano il doppio vantaggio di non richiedere l'uso di recipienti chiusi e di avere un discreto potere solvente nei riguardi della massa di reazione.

La scelta tra l'impiego del lattone IV purificato o delle miscele di prodotti di condensazione è dettata da ragioni pratiche contingenti. Nel primo caso è, infatti possibile ottenere acido m.benzoil-idratropico molto puro, ma con rese inferiori.

Nel secondo caso le rese sono in genere migliori, ma occorre talvolta separare l'acido m.benzoil-idratropico da una certa quantità di altri acidi a peso molecolare inferiore che lo accompagnano.

Tale purificazione è, peraltro, facilmente realizzabile per precipitazione e ricristallizzazione del sale dell'acido m.benzoil-idratropico con un'ammina secondaria (diethylamina, diisopropilammina, dicicloesilammina) o con le usuali tecniche di purificazione.

I seguenti esempi non limitativi illustrano l'invenzione.

Esempio 1

Acido m. benzoil-idratropico da 2-benzoil-cicloesanone e acido piruvico

Una miscela di 10 g di 2-benzoil-cicloesanone, 5,8 g di acido piruvico e 0,2 g di dodecilsolfato sale sodico si riscalda a 150° per 16 ore. Si raffredda, si estrae il grezzo di reazione con etere etilico e la soluzione eterea viene lavata con soluzione acquosa di bicarbonato sodico, poi con acqua e quindi essiccata. Il residuo che si ottiene allontanando il solvente (9 g) viene chromatografato su una colonna di SiO_2 usando come eluente cicloesano : etere etilico 7:3. Si ottengono 3,2 g di 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetraidro-benzo[b]-furan-2-one. Dopo ricristallizzazione da esano-acetato di etile p.f. 79-81°.

Analisi per $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$:

Trovato:	C 75,59%	H 5,53%
Calcolato:	C 75,57%	H 5,55%

NMR (in CDCl_3 , TMS, s.i.) multipletto tra 7,3 e 8 δ (5H): protoni aromatici: singololetto a 1,9 δ (3H): metile IR (CHCl_3) $\nu_{\text{CO}} = 1775 \text{ cm}^{-1}$ (lattone a 5 insaturo); 1660 cm^{-1} (chetone aromatico).

Una miscela di 5 g del prodotto precedente e 25 g di cloridrato di piridina si riscaldano a 230° per 5 ore. Si raffredda e si versa la massa di reazione in acqua. L'olio che si separa cristallizza per sfregamento. Si filtra, si secca e si ricristallizza da esano-benzolo. Resa g 4. p.f. 93-94° anche in miscela con un campione autentico.

Esempio 2

7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetraidro-benzo[b]furan-2-one da 2-benzoil-cicloesanone e piruvato di etile

- 5 Una miscela di 202 g di 2-benzoil-cicloesanone, 348 g di piruvato di etile, e 4,1 g di dodecilsolfato sale sodico e 51 ml di anidride acetica si riscalda a 160-170° per 40 ore allontanando la parte volatile che si forma. Dopo raffreddamento si riprende la massa di reazione con etere etilico, la soluzione eterea viene lavata con soluzione di bicarbonato sodico, poi con acqua e quindi evaporata a secchezza. Si allontana ciò che distilla fino a 155° sotto la pressione di 1 mm/Hg. Il residuo (183 g) viene disiolto a caldo in 150 ml di metanolo e la soluzione lasciata in frigorifero per una notte. Si ottengono 113 g di prodotto a p.f. 73-77°. Questo prodotto trattato con 5 parti di cloridrato di piridina, come descritto nell'esempio 1, dà 100 g di prodotto grezzo dal quale per cristallizzazione da esano-acetato di etile si ottengono 69 g di acido m.benzoil-idratropico p.f. 91-95°.
- 20 Altri 15-20 g del prodotto si ottengono per recupero delle acque madri.

Esempio 3

Acido m.benzoil-idratropico dalla miscela dei prodotti di condensazione tra il 2-benzoil-cicloesanone ed il piruvato di etile

- Una miscela di 20 g di 2-benzoil-cicloesanone, 21,6 g di piruvato di etile e 0,2 g di acido p.toluensolfonico si riscalda a 150° per 15 ore. Si allontana quello che distilla a 1 mm/Hg fino a 150° ed il residuo si riscalda per 10 ore a 230° con 5 parti in peso di cloridrato di piridina. Dopo raffreddamento si versa il grezzo di reazione in acqua e si estrae con etere. Dal residuo che si ottiene evaporando il solvente si allontana la parte volatile per distillazione in corrente di vapore. La parte non distillata si estrae con etere, si essicca bene la soluzione con solfato sodico e si aggiunge diethylamina fino a pH nettamente alcalino. Precipita una miscela di sali di diethylamina dalla quale, mediante cristallizzazione frazionata con esano-acetato di etile si ottiene il sale di diethylamina dell'acido m.benzoil-idratropico. P.f. 102-104°. L'acido stesso viene liberato con le tecniche usuali.