

farmacèutics per acilació de Friedel–Crafts i transposició de Fries

Replacement of chlorinated solvents in the synthesis of pharmaceutical intermediates by Friedel–Crafts acylation and Fries rearrangement

Roser Pleixats,¹ Jordi Salabert,¹ Marc Planellas,¹ Guillem Fernández,¹ Francesca Pajuelo² i Francisco Sánchez-Izquierdo²

¹ *Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química
Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA)*

² *Almirall, S. A.*

Resum: S'ha substituït l'1,2-dicloroetà per acetat d'etil en una acilació de Friedel–Crafts promoguda per FeCl₃, de manera que s'ha creat un procediment més verd per a la preparació d'un intermediari farmacèutic. A més, la transposició de Fries d'un derivat de *O*-acetilquinolona promoguda per AlCl₃ a 165 °C en absència de dissolvent proporciona selectivament el regioisòmer *orto*, a diferència del procediment descrit en 1,2-dicloroetà a 85 °C, que condueix a l'isòmer *para*.

Paraules clau: Absència de dissolvent, acetat d'etil, acilació de Friedel–Crafts, dissolvent de classe 3, intermediaris farmacèutics, substitució d'1,2-dicloroetà, transposició de Fries.

Abstract: 1,2-dichloroethane has been replaced by ethyl acetate in a Friedel–Crafts acylation promoted by FeCl₃, thus providing a greener procedure for the preparation of a useful pharmaceutical intermediate. In addition, the AlCl₃-promoted Fries rearrangement of an *O*-acetyl quinolone derivative at 165 °C under solvent-free conditions selectively provides the ortho regioisomer, in contrast with the reported procedure in 1,2-dichloroethane at 85 °C which provides the para isomer.

Keywords: Solvent-free conditions, ethyl acetate, Friedel–Crafts acylation, class 3 solvent, pharmaceutical intermediates, replacement of 1,2-dichloroethane, Fries rearrangement.

Introducció

L'ús de dissolvents tòxics i perillosos en la indústria química i farmacèutica és reconegut, avui dia, com un problema molt important per al medi ambient i per a la salut i la seguretat dels treballadors. Segons les directrius de l'ICH [1], els dissolvents es poden classificar en quatre grans grups:

- 1) Dissolvents que cal evitar o dissolvents de classe 1 són els que no s'han d'utilitzar en la fabricació d'excipients, substàncies i productes farmacèutics per la seva toxicitat inacceptable o el seu efecte ambiental perjudicial.
- 2) Dissolvents que cal limitar o dissolvents de classe 2 són els que cal limitar en els productes farmacèutics degut a la seva inherent toxicitat. Per a aquest tipus de dissolvents hi ha dades sobre l'exposició diària permesa (PDE, *Permitted Daily Exposures*).

- 3) Dissolvents amb potencial tòxic baix o dissolvents de classe 3 són els que es poden considerar menys tòxics i amb menor risc per a la salut humana.
- 4) Dissolvents per als quals no hi ha prou dades toxicològiques.

Els compostos clorats es troben en la categoria de dissolvents considerats no desitjables i classificats com a contaminants perillosos de l'aire (HAP, *Hazardous Air Pollutants*). Degut a les creixents preocupacions mediambientals i reglamentàries, les companyies farmacèutiques dediquen molts esforços, en els últims anys, a la substitució d'aquests dissolvents clorats en els seus procediments de fabricació ben establerts. Efectuar aquest canvi de dissolvent esdevé, molt sovint, una tasca difícil i no trivial.

En aquest context, i en el decurs d'una acilació de Friedel–Crafts de l'hidrocarbur aromàtic 1 [2] i d'una transposició de Fries del derivat de *O*-acetilquinolona 2 [3] que condueixen als intermediaris farmacèutics 3 i 4, respectivament (figura 1), ens interessava la substitució de l'1,2-dicloroetà (DCE) usat en els procediments descrits per un altre dissolvent no halogenat adient. Segons les directrius de l'ICH [1],

Correspondència: Roser Pleixats
Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química
Campus de la UAB, Bellaterra. 08193 Cerdanyola del Vallès
Tel.: +34 935 812 067. Fax: +34 935 812 477
A/e: roser.pleixats@uab.cat

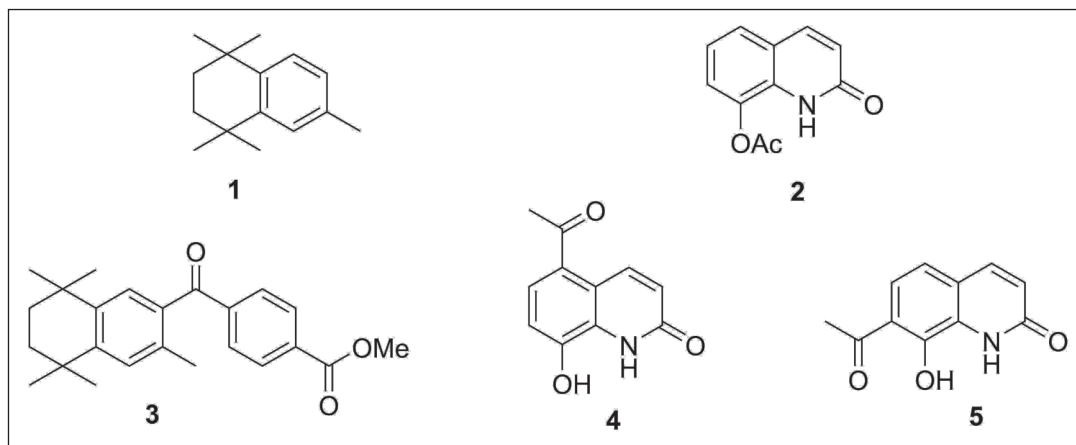


FIGURA 1. Substrats 1 i 2 i productes 3, 4 i 5.

l'1,2-dicloroetà és un dissolvent de classe 1 i la seva concentració en el producte farmacèutic final no ha de ser superior a 5 ppm.

D'altra banda, en el cas de la transposició de Fries de la quinolona 2, una altra qüestió que ens vàrem plantejar fou la inversió de la regioselectivitat de la reacció. Mentre que els protocols optimitzats proporcionen 4 com a regioisòmer majoritari [3], volíem trobar les condicions adients per formar majoritàriament l'isòmer *orto* 5, que podria ser útil per a futurs desenvolupaments farmacèutics (figura 1). Un compost del tipus *orto*-acetilquinolin-8-ol s'ha descrit recentment en una ruta sintètica cap a derivats de quinolina amb activitat analgèsica i antiasmàtica [4]. També s'ha descrit un compost similar, el 7-acetil-2-metilquinolin-8-ol, com a intermediari en la preparació d'estirilquinolines substituïdes per a usos terapèutics com a inhibidors de la integrasa i/o per al tractament o prevenció del VIH [5].

En aquest article es presenta la substitució de l'1,2-dicloroetà (DCE) per acetat d'etil, dissolvent de classe 3, en la reacció d'acilació de Friedel-Crafts del compost 1 per donar 3. A més, es descriu la formació selectiva de l'*orto*-acetil derivat 5 per transposició de Fries de la quinolona 2 promoguda per AlCl_3 a temperatura elevada en absència de dissolvent.

Resultats

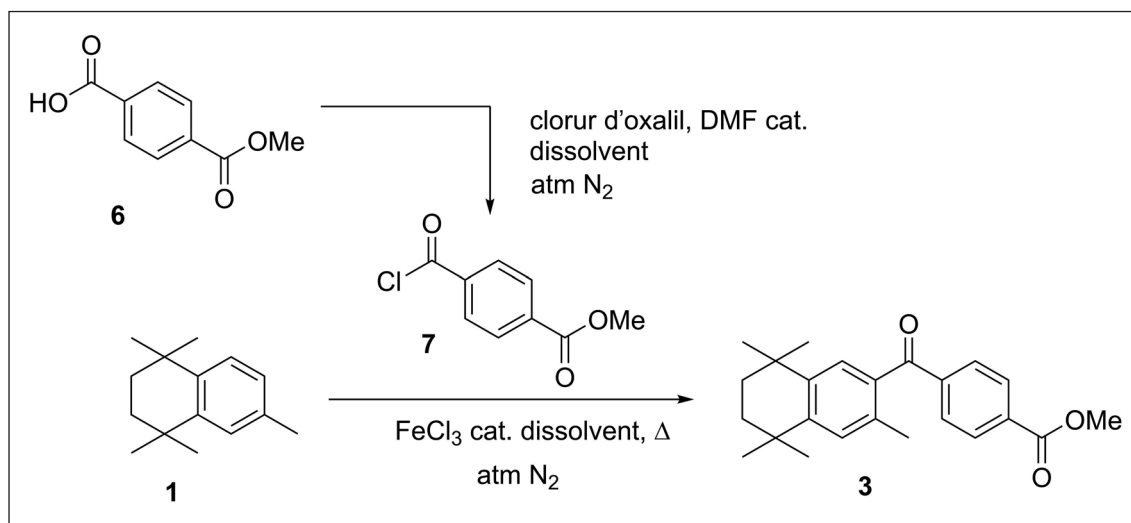
La reacció d'acilació de Friedel-Crafts de l'1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalè (1) amb el clorur d'acil 7 derivat de tereftalat de monometil (6) va donar 4-(3,5,5,8,8-penta-

metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonil)benzoat de metil (3) tal com es mostra a l'esquema 1.

Només s'havien utilitzat dissolvents clorats en la reacció entre 1 i 7, que s'ha descrit usant l'àcid de Lewis AlCl_3 com a promotor en diclorometà [6] o en 1,2-dicloroetà [7]. En el present treball, hem escollit, però, un procediment que utilitza una quantitat catalítica de FeCl_3 en 1,2-dicloroetà [2] com a punt de partida per a la recerca experimental cap a la substitució del dissolvent halogenat. El clorur d'acil 7 es va formar *in situ* per reacció de l'èster monometílic 6 amb clorur d'oxalil en presència d'una quantitat catalítica de dimetilformamida (DMF).

Els experiments d'assaig de diferents dissolvents es resumeixen a la taula 1. La primera entrada amb DCE es va usar com a referència. Emprant la mateixa relació molar entre reactius i catalitzadors, l'assaig amb THF no va donar el compost desitjat 3 (entrada 2, taula 1), i només se'n varen detectar traces (< 5 %), mitjançant anàlisi per cromatografia de gasos (CG), en les mescles finals dels experiments en que s'havia fet servir 2-metiltetrahidrofurà, metil *t*-butil èter (MTBE), acetonitril i acetat d'isopropil (entrades 3-5 i 7, taula 1). En la majoria de casos es varen recuperar els reactius de partida junt amb quantitats variables de subproductes tal com es mostra a la taula 1.

Afortunadament, es varen obtenir millors resultats en utilitzar els dissolvents més verds sulfolà i acetat d'etil (entrades 6 i 8, taula 1, 76 % i 40 % de rendiment de producte aïllat). Atès que el tractament de la reacció a l'entrada 6 (el sulfolà és miscible en aigua) inclou una extracció del cru amb acetat



ESQUEMA 1. Reacció d'acilació de Friedel-Crafts del compost 1.

TAULA 1. Reacció d'acilació de Friedel-Crafts del compost 1 en diferents dissolvents

Entrada ^a	Dissolvent mL	6 mmol [M]	6/1/FeCl ₃ /(ClCO) ₂ /DMF ^b	T ^c (°C)	t ^d (h)	3 (%) ^e	Observacions
1	DCE 2,7	1,41 0,52	1/1,05/0,2/1,23/0,14	83	17	70 ^f	
2	THF 2,7	0,69 0,26	1/1,05/0,2/1,23/0,14	70	16	0	1; subproductes
3	2-Me-THF 2,7	1,39 0,51	1/1,05/0,2/1,23/0,14	80	16	< 5	reactius de partida; subproductes
4	TBME 2,7	0,69 0,26	1/1,05/0,2/1,23/0,14	70	16	< 5	reactius de partida
5	MeCN 2,7	0,69 0,26	1/1,05/0,2/1,23/0,14	90	38	< 5	reactius de partida
6	Sulfolà 1,6	1,39 0,87	1/1,05/0,2/1,23/0,14	75	24	76 ^f	
7	AcOiPr 2,7	1,39 0,51	1/1,05/0,2/1,23/0,14	80	16	< 5	reactius de partida; subproductes
8	AcOEt 3,2	0,69 0,22	1/1,05/0,2/1,23/0,14	85	3	40 ^f	reactius de partida
9	AcOEt 3,2	0,69 0,22	1/1,05/0,2/2,00/0,25	85	16	30	reactius de partida; subproductes
10	AcOEt 3,2	1,39 0,43	1/1,05/0,2/1,23/0,14	80	24	84 ^f	
11	AcOEt 3,2	2,78 0,87	1/1,05/0,2/1,23/0,14	80	24	75 ^f	subproductes
12	AcOEt 1,5	0,69 0,46	1/1,05/0,4/1,23/0,14	80	20	30	reactius de partida; subproductes

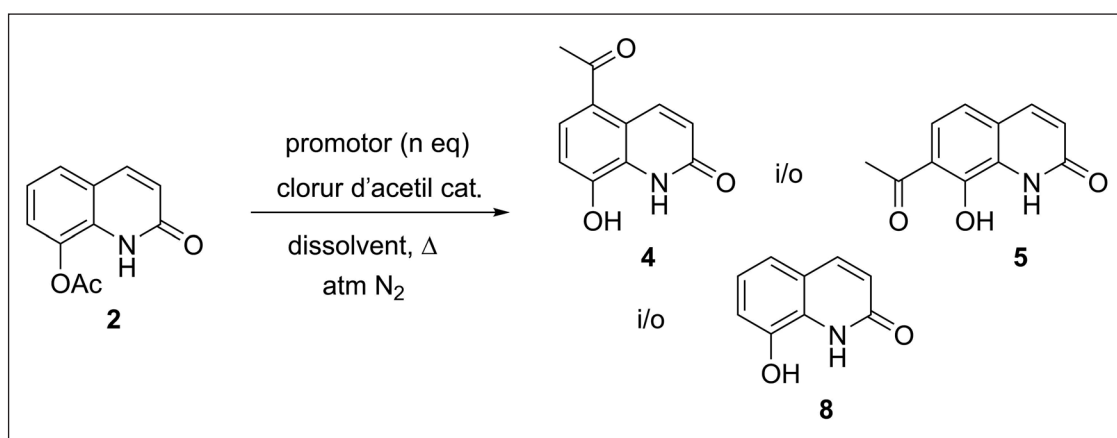
^a Vegeu l'esquema 1; els dissolvents s'han assecat mitjançant procediments estàndard; ^b relació molar; ^c T es refereix a temperatura externa del bany; ^d temps de reacció després de l'addició d'1 i FeCl₃ a 7 format *in situ*; ^e rendiment per CG llevat que s'indiqui una altra cosa; ^f rendiment de producte aïllat.

d'etil com a codissolvent, vàrem decidir optimitzar el procediment amb el dissolvent que resultava més convenient, l'acetat d'etil. Un augment del temps de reacció i de la quantitat de reactiu acilant (clorur d'oxalil i DMF) només va conduir a la formació de subproductes no desitjats (compareu les entrades 8 i 9 de la taula 1). Quan la concentració es va fer el doble i el temps de reacció va augmentar de 3 a 24 h, es va assolir una conversió completa i el compost 3 es va aïllar amb un rendiment del 84 % sense detectar subproductes (compareu les entrades 8 i 10 de la taula 1). Malgrat això, un nou augment de la concentració va afectar negativament al rendiment de 3, i va conduir a l'aparició de subproductes no identificats (compareu les entrades 10 i 11 de la taula 1). Finalment, un augment de la quantitat de FeCl_3 des de 0,2 fins a 0,4 equiv no va produir cap millora (compareu les entrades 10 i 12 de la taula 1). Així, a partir dels experiments realitzats, les condicions òptimes són les descrites a l'entrada 10 de la taula 1 (acetat d'etil, concentració 0,43 M de 6, 0,2 equiv de FeCl_3).

Per altra banda, la transposició de Fries de l'acetat de 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-il (2) es va dur a terme sota diferents condicions de reacció, tal com es resumeix a l'esquema 2 i a la taula 2. Aquesta reacció només s'ha trobat descrita a la literatura de patents [3] emprant AlCl_3 com a promotor i 1,2-dicloroetà o 1,2-diclorobenzè com a dissolvents. En primer lloc vàrem reproduir el procediment descrit, i vàrem obtenir l'isòmer *para* 4 amb un rendiment del 87 % (entrada 1, taula 2).

En condicions similars, l'ús d'altres dissolvents com THF, 2-metiltetrahidrofurà, acetonitril i toluè, només va conduir al compost desacetilat 8 (entrades 2-4 i 9-10, taula 2). Es va

obtenir el mateix producte no desitjat, junt amb part del compost 2 que no havia reaccionat, en emprar acetat d'isopropil, acetat d'etil (entrades 7 i 8, taula 2) i sulfolà (85 °C, 6 equiv de AlCl_3 , 24 h; entrada 5, taula 2). En augmentar la temperatura fins a 110 °C, mantenint la quantitat de promotor àcid de Lewis (2,3 equiv) i sulfolà com a dissolvent, vàrem observar la formació de petites quantitats dels productes transposats 4 i 5 (entrada 6, taula 2). A continuació, vàrem decidir utilitzar un àcid de Brønsted que actués com a dissolvent i promotor alhora, i es va provar l'àcid metanosulfònic (MSA) a dues temperatures de reacció diferents (entrades 11 i 12, taula 2). Una vegada més, la desacetilació de 2 va ser el procés majoritari a 90 °C; un augment de la temperatura fins a 120 °C afavoria la formació de l'isòmer *orto* 5, encara que la selectivitat no era prou elevada. En aquest punt, vàrem considerar realitzar la reacció en absència de dissolvent [8]. El tractament d'una mescla sòlida de 2 i AlCl_3 (3,3 equiv) a 85 °C sota agitació durant 24 h va proporcionar 4 i 5, però una quantitat substancial de 2 romaní sense reaccionar (entrada 13, taula 2). En les mateixes condicions, l'ús de FeCl_3 va donar també una conversió incompleta, però es va observar la formació regioselectiva de l'isòmer 5 (entrada 14, taula 2). La conversió va millorar en augmentar la temperatura a 100 °C en la reacció promoguda per AlCl_3 (compareu les entrades 15 i 13 de la taula 2). Afortunadament, l'isòmer *orto* 5 es va formar selectivament després d'escalfar a 165 °C durant 3 h una mescla de 2 i AlCl_3 (3,3 equiv) mantinguda sota bona agitació (la mescla era un oli viscos), i es va aïllar 5 en forma pura amb un rendiment del 75 % (entrada 16, taula 2) [^1H -RMN en CD_3SOCD_3 : 2,70 (s, 3H), 6,68 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 12,96 (s, 1H); ^{13}C -RMN en CD_3SOCD_3 : 27,8, 118,1, 118,4,



ESQUEMA 2. Transposició de Fries del compost 2.

123,2, 123,9, 126,3, 128,8, 140,0, 149,2, 161,7, 206,2; HR-MS (ESI): 226,0475 (M+Na)⁺, calc. per C₁₁H₉NO₃Na⁺ 226,0475]. Així, aquest isòmer seria presumiblement el producte termodinàmic. Mantenint la temperatura a 160 °C, una disminució en la quantitat d'àcid de Lewis (entrada 17, tau-

la 2) o un canvi a FeCl₃ (entrada 18, taula 2) varen resultar perjudicials.

Volem remarcar que, malgrat que l'isòmer *para* 4 (presumiblement el producte cinètic atès que apareix en disminuir la

TAULA 2. Transposició de Fries del compost 2 en diferents condicions

Entrada ^a	Dissolvent mL	2 mmol [M]	Promotor equiv	CH ₃ COCl equiv	T ^b (°C)	t (h)	Productes
1	DCE 5	4,92 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	85	1,25	4 (87 %) ^c
2	THF 2,5	2,46 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	reflux	4	8
3	Me-THF 1,25	1,23 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	85	24	8
4	MeCN 5	4,92 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	85	16	8
5	sulfolà 1,25	1,23 0,98	AlCl ₃ 6,0	0,04	85	24	2 + 8 (1:1)
6	sulfolà 2,5	2,46 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	110	16	8 (major) + 2 + 4 + 5
7	AcO <i>i</i> Pr 1,25	1,23 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	85	24	2 + 8
8	AcOEt 2,5	2,46 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	85	4	2 + 8 (1:1)
9	toluè 1,25	1,23 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	80	72	8
10	toluè 1,25	1,23 0,98	AlCl ₃ 2,3	0,04	115	24	8
11	—	1,23	MSA 8	—	90	24	8 (major) + (4 + 5) (menor, 9:1)
12	—	0,61	MSA 8	—	120	24	8 + 5 (1:1)
13	—	2,46	AlCl ₃ 3,3	—	85	24	2 + 4 + 5 (2:1:1)
14	—	2,46	FeCl ₃ 3,3	—	85	24	2 + 5
15	—	2,46	AlCl ₃ 3,3	—	100	5	2 + 4 + 5 (1:1,3:1)
16	—	2,46	AlCl ₃ 3,3	—	165	3	5 (75 %) ^c
17	—	2,46	AlCl ₃ 1,1	—	160	2	2 + 5
18	—	2,46	FeCl ₃ 3,3	—	160	3	mescla complexa

^a Vegeu l'esquema 2; els dissolvents s'han assecat mitjançant procediments estàndard; ^b temperatura interna, es va usar una sonda; ^c rendiment de producte aïllat.

temperatura) no s'ha pogut obtenir selectivament ni en un dissolvent diferent de l'1,2-dicloroetà ni en absència de dissolvent, s'ha assolit en aquest treball la preparació de l'isòmer *orto* 5 per primera vegada i de manera selectiva (entrada 16, taula 2).

Conclusions

Podem concloure que l'1,2-dicloroetà s'ha substituït amb èxit per acetat d'etil en la reacció d'acilació de Friedel-Crafts de l'hidrocarbur 1 promoguda per FeCl₃, i ha proporcionat un procediment més verd per a la preparació d'un intermediari farmacèutic 3. Cal desenvolupar aquesta reacció a gran escala per beneficiar-se dels avantatges reguladors i ambientals.

També hem trobat que la transposició de Fries promoguda per AlCl₃ de la *O*-acetilquinolona 2 a 165 °C en absència de dissolvent proporciona selectivament el regioisòmer *orto* 5, a diferència del procediment descrit en 1,2-dicloroetà a 85 °C que permet obtenir el regioisòmer *para* 4. Aquest pot ser un bon punt de partida per desenvolupar a gran escala un procediment selectiu en *orto* per a aquesta transposició.

Agraïments

Aquest treball ha estat finançat per Almirall, S. A. El nostre agraïment també a MINECO (CTQ2014-53662-P, CTQ2014-51912-REDC, CTQ2016-81797-REDC) i al Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (SGR2014-1105).

Referències i altres fonts

[1] *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Impurities: Guideline*

for Residual Solvents Q3C(R5). Current Step 4 version [en línia]. <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf> [Consulta: 14 març 2016].

[2] FAUL, M. M.; RATZ, A. M.; SULLIVAN, K. A.; TRANKLE, W. G.; WINNE-ROSKI, L. L. «Synthesis of novel retinoid X receptor-selective retinoids». *J. Org. Chem.*, vol. 66, núm. 17 (2001), p. 5772-5782.

[3] a) MORAN, E. J.; JACOBSEN, J. R.; LEADBETTER, M. R.; NODWELL, M. B.; TRAPP, S. G.; AGGEN, J.; CHURCH, T. J. «Aryl aniline beta2 adrenergic receptor agonists». U.S. Patent 2003/0229058 A1, 11/12/2003. b) MAMMEN, M.; MISCHKI, T. «Compounds having beta2 adrenergic receptor agonist and muscarinic receptor antagonist activity». WO 2006/023457 A1, 02/03/2006.

[4] CHABUKSWAR, A. R.; KUCHEKAR, B. S.; JAGDALE, S. C.; LOKHANDE, P. D.; CHABUKSWAR, V. V.; SHISODIA, S. U.; MAHABAL, R. H.; LONDHE, A. M.; OJHA, N. S. «Synthesis and evaluation of analgesic, anti-asthmatic activity of (*E*)-1-(8-hydroxyquinolin-7-yl)-3-phenylprop-2-en-1-ones» [en línia]. *Arabian J. Chem.*, vol. 9, núm. 5 (2016), p. 704-712. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.10.046>> [Consulta: 14 març 2016].

[5] GIETHLEN, B.; MICHAUT, M.; MONNERET, C.; SOMA, E.; THIBAUT, L.; WERMUTH, C. «Styrylquinolines, their process of preparation and their therapeutic use». WO 2010/010148 A1, 28/01/2010.

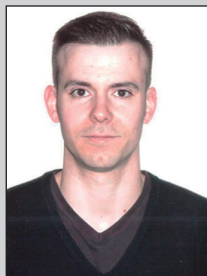
[6] a) BOEHM, M. F.; HEYMAN, R. A. «Compounds having selective activity for retinoid X receptors, and means for modulation of processes mediated by retinoid X receptors». U.S. Patent 7,655,699 B1, 02/02/2010. b) BOEHM, M. F.; ZHANG, L.; BADEA, B. A.; WHITE, S. K.; MAIS, D. E.; BERGER, E.; SUTO, C. M.; GOLDMAN, M. E.; HEYMAN, R. A. «Synthesis and structure-activity relationships of novel retinoid X receptor-selective retinoids». *J. Med. Chem.*, vol. 37, núm. 18 (1994), p. 2930-2941.

[7] PFAHL, M.; ZHANG, X.-K.; LEHMANN, J. M.; DAWSON, M. I.; CAMERION, J. F.; HOBBS, P. D.; JONG, L. «RXR Homodimer formation and bridged bicyclic aromatic compounds and their use in modulating gene-expression». WO 94/12880 A2, 09/06/1994.

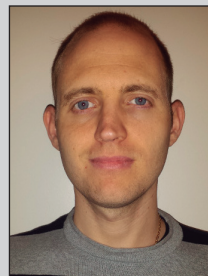
[8] TRAVEN, V. F.; PODHALUZINA, N. Y.; VASILYEV, A. V.; MANAEV, A. V. «Unusual Fries rearrangement of 7-acyloxyquinolin-2-ones: a new way to linear and angular furoquinolin-2-ones». *Arkivoc*, vol. 2000, part IV (2000), p. 931-938.



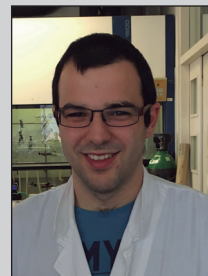
R. Pleixats



J. Salabert



M. Planellas



G. Fernández



F. Pajuelo



F. Sánchez-Izquierdo

Roser Pleixats és doctora en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i catedràtica de química orgànica al Departament de Química (UAB). La seva recerca se centra en nanopartícules metàl·liques i (nano)materials basats en organosilícies per a aplicacions catalítiques i biomèdiques.

Jordi Salabert és llicenciat (2008) i doctor (2013) en química per la Universitat Autònoma de Barcelona. Posteriorment ha treballat a l'empresa Henkel com a investigador postdoctoral.

Marc Planellas és doctor en química (2012) per la Universitat Autònoma de Barcelona. Treballa a Synthesia Internacional en el desenvolupament de nous productes i sistemes formulats de tipus polièster per a aplicacions en la química d'escumes de poliuretà.

Guillem Fernández és graduat en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i actualment realitza el doctorat en química a la UAB sota la direcció de la professora Roser Pleixats.

Francesca Pajuelo és llicenciada i doctora en química per la Universitat Autònoma de Barcelona. En la seva carrera professional dins de la indústria farmacèutica té publicacions i patents relacionades amb la síntesi de nous principis actius.

Francisco Sánchez-Izquierdo és llicenciat per la Universitat de València i doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona en química. Ha treballat en diverses empreses farmacèutiques en el desenvolupament de diferents principis actius.