



1959

24 86 43

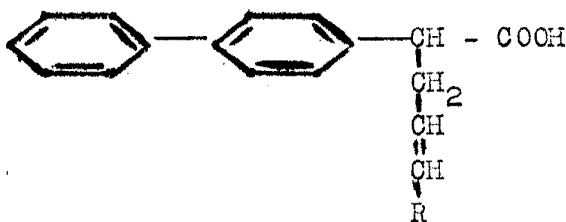
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS DIFENILIL AL-
QUENOICOS", a favor de la firma italiana FRANCESCO VISMARA, S.
p. A., domiciliada en CASATENOVO (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimien-
to para la preparación de una nueva serie de ácidos orgánicos,
con el núcleo del difenilil, gamma-delta, no saturados, y que
responden a la siguiente fórmula general:



(I)

5. en la que R se puede substituir, bien por un hidrógeno, bien

24 86 43



por un radical alquílico.

Los nuevos ácidos orgánicos, de acuerdo con esta invención y respondiendo a la anterior fórmula general, son derivados interesantes porque, tanto libres como esterificados, se pueden emplear como productos intermedios para ulteriores transformaciones, particularmente para preparar ciertos productos farmacéuticos.

5.

Estos ácidos y sus ésteres, y entre aquellos especialmente el ácido 2-(4-difenilil)-delta-4-hexenoico y también sus ésteres metílico, isoamílico, crotilico y citronelílico, tienen notables propiedades, ya como agentes antiolesterinémicos, ya como agentes antilipémicos. La administración por vía oral de estas substancias da resultados muy superiores a los que se pueden obtener con los agentes antiolesterinémicos más corrientes.

10.

15.

Desde el punto de vista químico los nuevos ácidos, de fórmula general I, se pueden considerar como derivados de un ácido difenilil acético que tuviera en posición alfa una cadena de un hidrocarburo no saturado.

20.

El objeto de la presente invención consiste precisamente en introducir la cadena del hidrocarburo no saturado, que se desee, en el átomo de carbono ligado al núcleo del difenilo. Esta introducción se puede llevar a cabo o bien cuando el grupo carboxílico ha sido ya introducido en la molécula, o bien en un estado cualquiera antes de la introducción del mismo: por ejemplo en estado de nitrilo.

25.

Una substancia de partida adecuada para la preparación de los ácidos 4-difenilil-alquenoicos es el 4-difenilil-acetonitrilo el cual se puede obtener fácilmente por métodos ya descritos en la literatura, por ejemplo: haciendo reaccionar

30.



24 86 43

el 4-difenilil metil cloruro con un cianuro alcalino en solución hidroalcohólica.

5. Dicha substancia de partida se trata con el halogenuro del hidrocarburo delta-2 no saturado que se desee, en presencia de un agente condensante, como amiduro sódico o metilato-sódico, y así se transforma en el correspondiente nitrilo del ácido 4-difenilil alquenoico (por ejemplo: por tratamiento con bromuro de crotilo se obtiene el nitrilo del ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico).
10. Del nitrilo así obtenido se pasa al ácido carboxílico por completa hidrólisis, en presencia de un ácido o de una base por el método general para la conversión de un nitrilo en el correspondiente ácido carboxílico.
15. Se puede también llegar a los ácidos difenilil-alquenoicos efectuando la introducción de la cadena del hidrocarburo no saturado después de haber sometido la substancia de partida a una primera operación de alcoholisis con objeto de transformar el nitrilo en el éster alquílico del ácido correspondiente. En este caso, la condensación entre el éster alquílico del ácido difenilil-acético y el halogenuro no saturado, se efectúa en presencia de hidruro de sodio (cualquier agente condensante), preferentemente en suspensión oleosa.
20. Se obtiene así el éster correspondiente del ácido 4-difenilil alquenoico, del cual si se quiere se puede llegar al ácido libre por hidrólisis ácida o alcalina.
- 25.

Damos a continuación algunos ejemplos ilustrativos.

E J E M P L O 1.

30. En un matraz de tres cuellos, provisto de refrigerante a reflujo con tubo de cloruro cálcico, de embudo de separación y de agitador mecánico, se ponen 19,21 g (0,1 mol) de



24 86 43

- 4-difenilil-acetonitrilo, 65 g de éter anhidro y 4,7 g (0,12 moles) de amiduro de sodio. La mezcla se hierve a reflujo, agitando, durante una hora. Después se añaden gota a gota 16,1 g (0,12 moles) de bromuro de crotilo tambien agitando y se mantiene todo a ebullición lenta a reflujo durante 6 horas.
5. Después de haber dejado la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se decanta el éter en un embudo de separación. Al residuo del matraz se le añade una pequeña cantidad de agua y la solución se vierte al embudo de separación junto al éter. Después de acidificar con ácido clorhídrico diluído, la solución etérea se separa, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad.
10. El aceite residual se destila a 165-168°/0,5 mm. Rendimiento 20 g (80%) de nitrilo puro del ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico.
15. Análisis para $C_{18}H_{17}N$. Calculado N:5,66 hallado: 5,80.
- En un matraz de 2 cuellos provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante de reflujo se ponen 24,7 g (0,1 mol) de nitrilo del ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico, 56 g (0,1 mol) de hidróxido potásico, 50 cc de agua y 100 cc de etanol.
20. La mezcla de reacción se hierve a reflujo y agitando durante 40 horas, después se destila para eliminar el etanol y se añaden 500 cc de agua. La solución acuosa se extrae con éter para eliminar el nitrilo insaponificado, después se acidifica al rojo Congo con ácido clorhídrico y de nuevo se extrae con éter.
25. Los extractos etéreos se lavan con agua hasta reacción neutra y se secan con sulfato sódico anhidro. Después de filtrar, el disolvente se evapora y se obtiene el ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico, en forma de un producto blanco cristalino.
- 30.

24 86 43



Por cristalización en ácido acético al 80% se obtienen 16 g (60%) de producto puro - punto de fusión 118°.

Análisis: para $C_{18}H_{18}O_2$ - calculado C:81,16 H:6,81
hallado C:81,16 H:6,80

5. Operando de manera análoga a como se ha indicado arriba y haciendo reaccionar el 4-difenilil-acetonitrilo con el bromuro de alilo se obtiene el nitrilo del ácido 4-difenilil-delta-4-pentenoico, del cual por hidrólisis alcalina se llega al ácido libre (fórmula I, donde R = H) de punto de fusión 117-118°C.

E J E M P L O 2.

10. En un matraz de 3 litros, con tres cuellos, con agitación mecánica, se ponen 384 g de 4-difenilil acetonitrilo, 650 g de alcohol etílico 95%, 600 g de ácido sulfúrico d.l,84 y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría, se diluye con agua (2 l.) y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, después con carbonato sódico hasta reacción alcalina (a la solución de carbonato pasa también el posible ácido difenil acético que no se ha esterificado el cual se puede recuperar) y finalmente otra vez con agua hasta reacción neutra.

15. Se seca el cloruro de metileno con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se destila (punto de ebullición 145-154°/0,2 mm o bien 165-167°/0,5 mm). Rendimiento 388 g, igual al 88% de éster etílico del ácido 4-difenilil acético.

20. En un matraz de 5 cuellos de 6 litros (tener en cuenta el gas $-H_2-$ y la espuma de pequeñas burbujas que se forma durante la reacción) provisto de agitación, refrigerante a reflujo, embudo separador, termómetro, tubo para pasar una corrien-
- 30.

24 86 43



- te de nitrógeno, se ponen 1.600 g de dioxano anhidro. Se hace pasar una corriente de nitrógeno de manera que todo el aire sea expulsado y se mantiene la corriente de nitrógeno durante toda la reacción. Se introducen en el matraz 96 g de hidruro de sodio (suspensión en aceite al 50%) y se calienta. Se hace gotear lentamente una mezcla de 480 g de difenilil acetato de etilo y 270 g de bromuro de crotilo. La temperatura se eleva rápidamente y se mantiene elevada mientras dura el goteo de las substancias (una hora y media aproximadamente). La mezcla de reacción se hace cada vez más densa y difícil de agitar. Se calienta a reflujo 3 horas más. Se enfría, se filtra el bromuro de sodio así formado (hay que recordar aquí la posible presencia de trazas de hidruro de sodio que no haya reaccionado). Se lava con 200 g de dioxano y se destila el disolvente. Se obtiene un aceite. Rendimiento 540 g igual al 90% del teórico.
- El producto obtenido es el éster etílico del ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico, que se puede saponificar directamente a ácido de la siguiente manera:
- En un matraz de 6 l. provisto de agitador y de refrigerante de reflujo, se disuelven 540 g del éster etílico del ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico en 1000 g de alcohol al 95%, 1.200 g de agua y 250 de hidróxido potásico. Se calienta a reflujo durante 5 horas. Se enfría y se separa así en la superficie el aceite de vaselina presente en el hidruro de sodio. Se extrae el aceite con éter de petróleo y las aguas se concentran hasta la mitad de su volumen para eliminar buena parte del alcohol. El concentrado se acidifica lentamente con HCl al 15%, manteniendo la solución muy fría para evitar la formación de aceite. Se enfría bien, se filtra y se lava el precipitado con agua. Se cristaliza en ácido acético diluido, se filtra y se

24 86 43

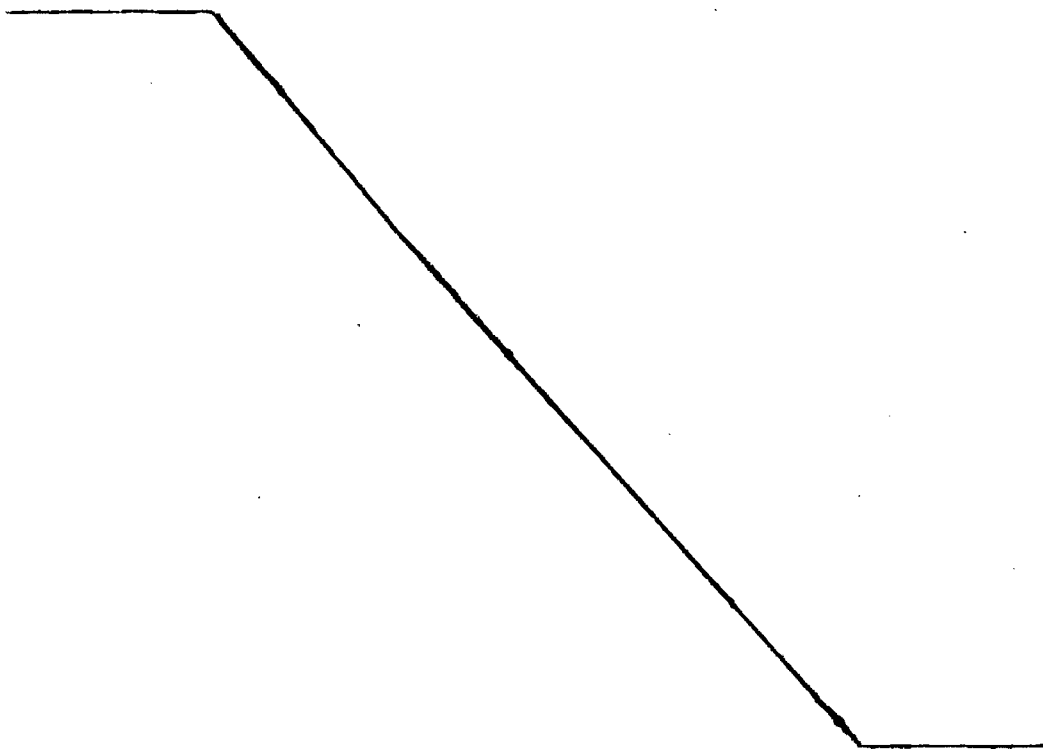


seca. Rendimiento 260 g, igual al 45% de ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico punto de fusión 119-121°C.

5. Aplicando los mismos procedimientos arriba descritos y usando 1-bromo-3-penteno (punto ebullición 123-124°/760 mm), se obtiene el ácido 4-difenilil-delta-4-heptenoico; usando 1-bromo-2-hexeno (punto ebullición 42-44°/10 mm), se obtiene el ácido 4-difenilil-delta-4-octenoico; usando 1-bromo-2-hepteno (punto de ebullición 62-64°/10 mm), se obtiene el ácido 4-difenilil-delta-4-nonenoico y así sucesivamente.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

15.



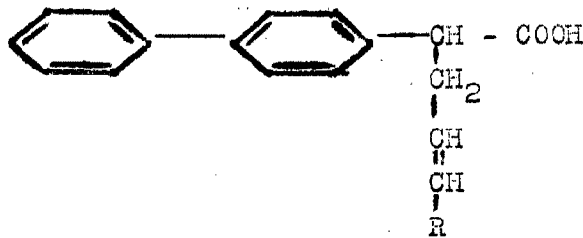


24 86 43

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad americana núm. 723 108 del 14 de Abril de 1958:

- 1. Procedimiento para la preparación de ácidos difenililalquenoicos de fórmula



- 5. (donde R representa hidrógeno, o bien un radical alquílico) que se caracteriza porque se trata el 4-difenilil-acetonitrilo, eventualmente después de una previa operación de alcoholisis, con el halogenuro de un hidrocarburo no saturado, para introducir la cadena de dicho hidrocarburo en el átomo de carbono ligado al núcleo del difenilo y se somete, después, el producto intermedio así obtenido a un tratamiento de hidrólisis.

- 10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque se hace actuar sobre el 4-difenilil-acetonitrilo el halogenuro del hidrocarburo no saturado, en presencia de un agente condensante, obteniéndose como producto intermedio el nitrilo del ácido 4-difenilil-alquenoico.

- 15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque se somete el 4-difenilil-acetonitrilo a un previo tratamiento con un alcohol alifático y un ácido mineral concen-
- 20.

24 86 43

13 A



trado y se hace actuar sobre el éster, así formado, el halogenuro del hidrocarburo no saturado en presencia de un agente condensante, obteniendo, como producto intermedio, un éster del ácido 4-difenilil-alquenoico.

5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3 que se caracteriza porque se emplea algún agente condensante, como amiduro de sodio, metilato sódico o hidruro sódico, este último preferentemente en suspensión oleosa.
10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3 que se caracteriza porque se lleva a cabo la condensación con el halogenuro del hidrocarburo no saturado en un disolvente inerte, como éter, dioxano y análogos.
15. 6. Procedimiento según la reivindicación 1 que se caracteriza porque lo mismo que el ácido 4-difenilil-alquenoico se puede obtener el ácido 4-difenilil-delta-4-hexenoico.
20. 7. Procedimiento para la preparación de ácidos difenilil alquenoicos.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Abril de 1959.

FRANCESCO VISMARA S.p.A.

P. a.

JUAN ISIDRO GONZALEZ