

346599



346599

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de registro de Patente de Invención, por veinte años en España, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA VAINILLINA DE EFECTOS COLERÉTICOS", a favor de LABORATORIOS HERMES, S. A., de nacionalidad española, domiciliados en Plaza Duque Medinaceli, nº 4, Barcelona-2.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de productos de condensación de la vainillina y sus análogos con acetofenonas sustituidas o no en el núcleo aromático. Dichos productos presentan una fuerte actividad colerética.

5

Los productos con efecto colerético más empleados actualmente suelen ser del tipo alfa-fenilalcoholes o bien sales de ácidos biliares. Estos producen una fuerte disminución en la concentración de productos sólidos en la bilis, con un gran aumento de flujo; estos efectos a menudo no son descables. Los diversos alfa-fenilalcoholes producen un aumento de la concentración de sólidos, pero

10

346599



reducen notablemente el flujo de la bilis.

Los productos aquí descritos producen elevación conjunta del flujo de bilis y de la concentración de sólidos de la misma, lo que representa un mayor efecto colerético.

5 Este procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar la vainillina o sus análogos como etilvainillina, isovainillina, ortovainillina, etc., con acetofenona o sus análogos sustituidos, como p-metil acetofenona, p-metoxiacetofenona, p-bromoacetofenona, p-cloroacetofenona, etc..
10 Esta reacción puede hacerse con un disolvente orgánico adecuado como etanol, tetrahidrofurano, dioxano u otro análogo, o sin disolvente alguno, por simple disolución mutua de las sustancias.

15 Como catalizador de la reacción puede emplearse un ácido como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, p-toluen sulfónico, etc., y mezclas de estos con sus sales, como las correspondientes sales sódicas, potásicas, amónicas, etc..

20 La mezcla de reacción puede tenerse a temperaturas entre 15 y 100 °, durante tiempos que varían entre 2 y 48 horas dependiendo en cada caso de los sustituyentes.

Terminada la reacción se alcaliniza la mezcla con sosa o potasa y se lava con etar. La solución acuosa se acidula y el sólido formado se filtra con succión o se centrifuga y se lava repetidas veces con agua.

25 El sólido separado puede secarse en caliente o a temperatura ambiente pero en este caso a baja presión, o bien desecarse en evaporador ciclón, liofilizarse y cualquier otro método de secado.

30 Este producto es capaz de sufrir un proceso de hidrogenación catalítica mediante catalizador adecuado, para



346599

abrir el doble enlace y reducir la cetona, resultando el correspondiente alcohol saturado.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

5 Ejemplo 1. Vainillidén p-metilacetofenona. Se mezclan en caliente 13,4 gr. de p-metilacetofenona con 15,2 gr. de vainillina agitando hasta que la mezcla es homogénea. Se añade lentamente y agitando 0,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se deja 48 horas en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con éter y se extrae con sosa concentrada. La disolución acuosa de color rojo se acidula con HCl concentrado. Se separa un sólido que se filtra con succión y se lava repetidas veces con agua, hasta que los lavados son neutros al tornasol. El producto se deseca en estufa a 80°. Recristalizado en alcohol-agua de un sólido amarillo vivo que funde a 115°-116°. Rendimiento 60 %.

10

15

Ejemplo 2. Se disuelven 7,6 gr. de vainillina y 6,0 gr. de acetofenona en 50 ml. de dioxano; se añaden 0,5 gr. de ácido p-toluen sulfónico. La mezcla se mantiene a 70° durante 7 horas, al cabo de las cuales el disolvente se destila a baja presión.

20

El residuo se diluye con hidróxido sódico y se lava con benceno. Los líquidos de lavado se desprecian. Al neutralizar la fase acuosa se separa un aceite que cristaliza enfriando y rascando las paredes del recipiente.

25

El sólido se filtra, se lava con acético al 10 % y después con agua, recristalizándolo en alcohol diluido funde a 92-93°. Rendimiento 70 %.

Ejemplo 3. En un aparato de hidrogenación se dispersa 1 ml. de níquel Raney, medio sedimentado, en 20 ml. de alcohol y se

30

346599

31007



añaden 0,5 ml. de Na OH 10 N. La suspensión se satura con hidrógeno a presión normal.

5 A esta dispersión mantenida en agitación se añaden 2 gr. de vainillidón p-metil acetofenona disueltos en alcohol etílico con 1 ml. de Na OH 10 N. Se conecta de nuevo la fuente de hidrógeno al aparato de hidrogenación, y se mantiene el sistema en agitación hasta que cesa el flujo de hidrógeno y el líquido se decolora. El níquel se separa por filtración, el filtrado se neutraliza y se destila el 10 disolvente. El residuo de la destilación se extrae con éter, se lava con agua, se seca, se destila el disolvente y a continuación se destila el producto. Rendimiento 95 %.

15 La invención dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá 20 pues realizarse en los medios y aparatos más adecuados por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones. Igualmente la protección alcanzará a cada una de las reivindicaciones por separado, o al conjunto de varias de ellas.

REIVINDICACIONES

25 1ª.- Procedimiento para la obtención de un producto de condensación de la vainillina, con actividad colerética, caracterizado porque se hace reaccionar vainillina, con acetofenona, p-metoxi acetofenona, p-metil acetofenona, p-cloro acetofenona, p-bromo acetofenona o cualquier derivado de sustitución en el núcleo, en un disolvente adecuado, como etanol, 30 dioxano, o sin disolvente alguno, empleándose un catalizador y añadiéndose posteriormente éter o benceno, y extrayendo con

346599



con sosa, que al ser neutralizada de la vainillidén.p-metil acetofenona, que se filtra, lava y seca.

5 2ª.- Procedimiento para la obtención de un producto derivado de la vainillina caracterizado porque se emplea como catalizador un ácido como clorhídrico, sulfúrico, acético, o p-toluen-sulfónico.

10 3ª.- Procedimiento para la obtención de un producto derivado de la vainillina caracterizado porque la vainillidén acetofenona o análogo obtenido se hidrogena para obtener el correspondiente derivado sustituido del 1,3 difenil propanol 1.

15 4ª.- Procedimiento para la obtención de un producto derivado de la vainillina caracterizado porque esta hidrogenación se hace con hidrógena elemental con un catalizador adecuado, como níquel Raney, en medio alcalino o neutro separándose el catalizador por filtración, y destilándose el filtrado tras neutralizarlo.

5ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la vainillina de efectos coleréticos.

20 La presente memoria consta de 5 hojas escritas a máquina por una de sus caras.

Madrid, 31 de Octubre de 1.967

MANUEL FACORRO QUÉIMADELOS
P. E.

Fdo.: Alejandro Martínez Delso