



SECCION	_____
CLASIFICACION	_____
CLASE	<u>e-07</u>
SUBCLASE	<u>c</u>

380763

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

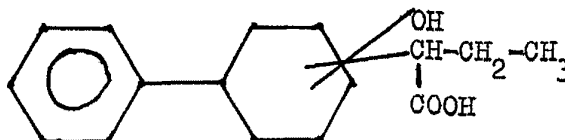
por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS ALFA-HIDROXIFENIL-  
CICLOHEXIL-BUTIRICOS," a favor de la razón social española  
LABORATORIOS BALIA, S.A., residente en Balmes 433, BARCELONA.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de ácidos alfa-hidroxifenil-ciclohexil-butíricos, de fórmula general

5.



10.

Se conoce ya un procedimiento para la preparación de estos ácidos consistente en una reacción de Reformatsky entre una fenilciclohexanona y el alfa-bromobutirato de etilo en presencia

37:11:72

380763

45



de zinc metálico; el éster así obtenido se saponifica en un medio hidroalcohólico y la sal sódica así formada se trata, en solución, con un ácido mineral diluido, tal como el clorhídrico, para obtener finalmente el ácido alfa-hidroxifenil-ciclohexil-

5. -butírico correspondiente a la fenilciclohexanona empleada.

Por otra parte, es conocido también el hecho de que los beta-hidroxiácidos y los beta-hidroxiésteres se deshidratan con facilidad, sobre todo si el grupo hidroxil es terciario cual es el caso de los ácidos para cuyo procedimiento de obtención se recaba protección, dando los correspondientes compuestos insaturados. Tanto es así que cuando, mediante una reacción de Reformatsky, se desea obtener el derivado insaturado se obtienen generalmente buenos rendimientos pero si el producto que se desea obtener es el beta-hidroxiácido, como en el caso a que se refiere la presente invención, los rendimientos son considerablemente más bajos. Por ejemplo, la patente estadounidense 3.027.302 obtiene con un rendimiento del 57 % el ácido alfa-(1-hidroxil-3-fenil-ciclohexil-1)butírico y del 54 % el ácido alfa-(1-hidroxil-4-fenil-ciclohexil-1)butírico.

10.

15.

20. "Pues bien, modificando el procedimiento ya conocido de obtención de ácidos alfa-hidroxifenil-ciclohexil-butíricos en el sentido de realizar las operaciones de forma que se evite en lo posible la deshidratación del beta-hidroxiácido y del beta-hidroxiéster, se consiguen rendimientos substancialmente superiores.

25. En el procedimiento de la presente invención tal modificación consiste principalmente en evitar la destilación del éster primeramente obtenido, pues sabido es que el calor es uno de los

380763



- agentes causantes de la deshidratación tanto de los beta-hidroxiésteres como de los beta-hidroxiácidos. De esta forma, el éster que se obtiene no es tan puro como el obtenido después de una destilación pero si la purificación final del ácido transcurre sin pérdida de producto por deshidratación, el proceso total transcurrirá con mejor rendimiento. En efecto, hemos comprobado que tal modificación comporta un aumento del rendimiento desde un 54 % hasta un 75 % para el ácido alfa-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil-1)butírico

10. EJEMPLO

- En un balón de 500 ml provisto de refrigerante de reflujo y agitador mecánico, se introducen 75 ml de benceno seco, 20 g de 4-fenilciclohexanona seca, 22 g de bromobutirato de etilo y 40 g de zinc en granalla (previamente limpiado con ácido sulfúrico concentrado caliente, lavado con agua, luego con acetona y finalmente secado a 110°); se añade un cristalito de iodo y se calienta lentamente hasta que se aprecia el inicio de una viva reacción; se deja transcurrir la reacción en ausencia de calor exterior y cuando aquella decrece se calienta de nuevo ligeramente durante unos 50 minutos. Se enfría la masa de reacción que ha cristalizado abundantemente y se añaden 25 ml de ácido sulfúrico concentrado previamente diluidos con 125 g de hielo. Se agita enérgicamente la mezcla hasta que la fase bencénica es completamente transparente y se decanta en embudo de llave. El zinc sobrante puede destinarse a una nueva operación; la fase acuosa se desprecia y la fase bencénica se lava con ácido sulfúrico diluido y luego con agua. El benceno se evapora al vacío,



380763

calentando en baño de agua.

5. El ester crudo así obtenido se disuelve en 70 ml de alcohol etílico de 96%, se añade una solución de 5,4 g de hidróxido sódico en 70 ml de agua, unos trozos de porcelana porosa y se calienta a ebullición bajo refrigerante de reflujo durante 6 horas. Se evapora el disolvente al vacío, calentando en baño de agua y el residuo siruposo se diluye con 150 ml de agua.

10. La solución de sal sódica así obtenida se extrae dos veces con 50 y 30 ml de tetracloruro de carbono; los extractos orgánicos se desprecian y la solución acuosa se vierte gota a gota y agitando energicamente sobre una mezcla de 14 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua. El sólido precipitado se recoge por filtración al vacío y se lava con agua; se seca en estufa a 100°.

15. El producto crudo así obtenido se recristaliza en tetracloruro de carbono en la proporción de 20-25 ml por gramo, obteniéndose finalmente 14 g de ácido alfa(1-hidroxi-4-fenil-ciclohexil-1)butírico, de punto de fusión 158-159°.

= . =



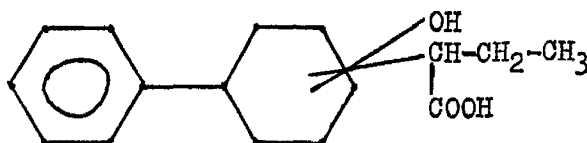
380763

N O T A

5. Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevos y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1.- Procedimiento para la obtención de ácidos alfa-hidroxifenil-ciclohexil-butíricos que corresponden a la fórmula general

10.



15. y sus ésteres y sus sales, caracterizado por la reacción entre una fenil-ciclohexanona y el alfa-bromobutirato de etilo en presencia de zinc metálico, posterior saponificación del éster formado mediante un medio alcalino, sin necesidad de su purificación previa, y tratamiento final de la sal con un ácido mineral diluido.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la fenilciclohexanona es precisamente la 4-fenilciclohexanona.

25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación se lleva a cabo sobre el éster crudo, sin necesidad de su purificación por destilación.

4.- Procedimiento de obtención de ácidos alfa-hidroxifenil-ciclohexil-butíricos.

380763

380763 15



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 JUN. 1970

5. p. a.

~~OFICINA DE ESTAD.~~  
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

mt.