

S/Ref.: EL/AA/5597

N/Ref.: O.G. 28.965/mc

429691

PATENTE DE INVENCION



29 MAR. 1976

CONCEDIDA

Int. C. C. C.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCESO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO p. ISOBUTIL-
HIDRATROPICO"

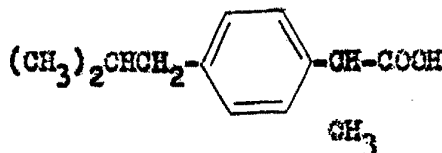
Solicitante: La Sociedad Anónima Italiana: AZIENDE CHIMICHE
RIUNITE ANGELINI FRANCESCO - A.C.R.A.F., S.p.A.
con domicilio en Viale Amelia 70, 00181 ROMA
(Italia)

Inventor: Prof. Leandro Baiocchi, Italiano.



Esta invención es relativa a un nuevo proceso de --
síntesis del ácido p.isobutil-hidratrópico, o del ácido 2-(4-
isobutilfenil)-propiónico (I)

5.



(I)

10.

Bajo el nombre genérico de "Ibuprofen", se utiliza
frecuentemente el compuesto (I) en la terapia como agente an-
tiinfla_matorio, analgésico y antirreumático.

15.

Según nuestros conocimientos, existen cuatro méto-
dos de síntesis, patentados o descritos en la literatura téc-
nica. El primero de ellos (patente británica nº 971.700, de
1.964) consiste en la transformación de la p.isobutil-acetofe-
nona, por medio de una reacción de Willgerodt, en el ácido --
1-(4-isobutil-fenil)acético. Posteriormente se esterifica el

20.

ácido, se le hace reaccionar con carbonato de etilo y se trans-
forma en el dietil-2-(4-isobutil-fenil)malonato. Luego se lle-
va a cabo una metilación con yoduro de metilo, seguida de una
hidrólisis y de la descarboxilación sucesiva. La patente fran-
cesa nº 1.545.270, de 1.968, describe la transformación de la
p.isobutil-acetofenona en el éster 3-(4-isobutil-fenil)-2,3-
epoxibutírico por medio del cloroacetato de etilo. El produc-

25.

to es posteriormente hidrolizado y transformado en el 2-(4-iso-
butil-fenil)-propanal por descomposición térmica. Este aldehi-
do es posteriormente oxidado en el correspondiente ácido con -
AgNO₃, butilato o permanganato de potasio anhidro. El tercer -
método, reivindicado en la patente francesa nº 1.549.728, de -

30.

1.968, transforma la p.isobutil-acetofenona en la correspondiente



hidantofina con carbonato amónico y cianuro potásico en solución acuosa de etanol. La hidantofina es hidrolizada para dar el aminoácido y este último es posteriormente desaminado para lograr el compuesto (I).

5.

Mediante un simple examen de los tres métodos antes indicados resulta evidente que el segundo y el tercero de tales métodos precisan utilizar reactivos costosos o peligrosos, tales como el nitrato de plata o el cianuro potásico, mientras que también el primer método, que sería el más apropiado para una preparación industrial, parece ser más bien complicado.

10.

Sin embargo, en estos tres métodos, el producto de partida, que es ya aromático, es el mismo: p.isobutil-acetofenona.

15.

El cuarto método es descrito en la patente británica nº 1.265.800. Comienza con la síntesis del metil o etil 2-(4-isobutil-2-ciclohex-3-enil)-propionato. Los procesos para la preparación de estas sustancias, mencionados en dicha patente, las obtienen solamente bajo forma de subproductos y no se especifica los resultados conseguidos. Estas sustancias, o

20.

el correspondiente ácido, son posteriormente aromatizados en el ácido p.isobutil-hidratrópico por calentamiento de las mismas con clorhidruro de piridina. Dado que no se especifica tampoco los rendimientos obtenidos con esta segunda operación en

25.

la patente, repetimos los experimentos mencionados en los ejemplos 2, 4, 8 y 12 en nuestros laboratorios, obteniendo, sin embargo, cantidades muy bajas de los productos descritos en la misma (rendimientos inferiores al 5%). La conclusión de nuestros experimentos es que el método indicado en la patente británica nº 1.265.800 para la síntesis del ácido p.isobutil-hidratrópico no tiene posibilidades de ser aplicado industrialmente.

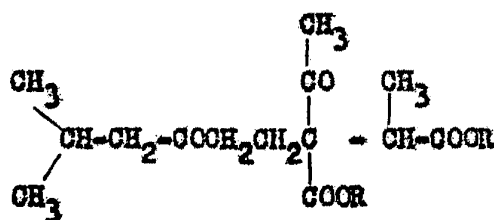
30.



El método que constituye el objeto de la presente invención no precisa utilizar reactivos costosos ni peligrosos, ni tampoco la difícil preparación del ácido 2-(4-isobutil-2-oxo ciclo-hex-3-enil) propiónico. Se basa en efecto en una reac-

5. ción de aromatización original, de la que no tenemos informa-
 ción anterior en la literatura, que tiene lugar cuando se ca-
 lienta un dialquil α -acetil- α - [(5-metil-3-oxo)-hexil] - α -
 10. -metil-succinato (II) a temperaturas de aproximadamente 200°
 con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido --
 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorosulfónico, ácido p-
 toluenosulfónico, en solución acuosa; o, cuando se realiza -
 en seco, con una sal de un ácido fuerte con una base orgáni-
 ca como, por ejemplo, la trietilamina, piridina u otras bases
 15. de piridina, quinolina, isoquinolina o sus derivados, tales
 como halohidratos, arilsulfonatos, trifluoroacetatos, metano-
 sulfonatos o mezclas con arilsulfocloruros.

Las relaciones molares entre el reactivo y (II) es-
 tán comprendidas entre 3 y 10, de acuerdo con los diferentes
 casos, y los tiempos de calentamiento no son superiores a --
 20. las 3 horas.



(II)

25. Los derivados correspondientes a la fórmula (II) en
 la que R representa H o un grupo alquilo inferior (de 1 á 5
 átomos de carbono) y en los que los dos alquilos pueden ser
 también diferentes uno de otro, no han sido descritos con --
 30. anterioridad en la literatura. No obstante, los mismos pue-

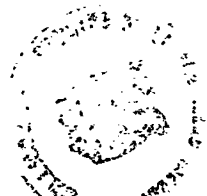


5. -den ser preparados con facilidad de diferentes modos. Es posible, por ejemplo, partir del etil α -acetil- α' -metil-succinato, conocido desde 1.881 (Ann. 206, 320) y hacer reaccionar a este producto con isobutil-vinil-quetona (J. Org. Chem. 32, 1234, 1.967). En lugar de la isobutil-vinil-quetona, se puede hacer reaccionar a la correspondiente base de Mannich, o a un derivado cuaternario de tal base. Puede usarse también ésteres de metilo, propilo, butilo o amilo en lugar de los ésteres de etilo: la isobutil-vinil-quetona puede ser condensada también
10. primeramente con éster acetoacético, introduciendo entonces - el residuo del éster halopropiónico. Según un método muy conveniente para su preparación industrial, del que vamos a indicar algunos ejemplos no limitativos, se evita incluso el aislamiento del compuesto (II). Tal producto puede ser obtenido
15. así tratando el éster acetoacético con un alquil α -halopropionato e isobutil-vinil-quetona, tratando después la mezcla de - reacción con HCl acuoso, o con otro producto entre los reactivos ácidos mencionados anteriormente.

20. Debe hacerse constar que los compuestos (II), incluso cuando los dos alquilos son iguales, son siempre mezclas - de diastereómeros. En un caso - que es cuando alch representa un grupo etilo - los dos pares de diastereómeros fueron separados por cromatografía de columna y cada uno de los dos pares fué sometido al tratamiento ácido, de acuerdo con la presente
25. invención. No se observó diferencia en el rendimiento del ácido p.isobutil-hidratrópico a partir de uno u otro de los dos pares.

EJEMPLO 1

30. Etil α -acetil- α' [(5-metil-3-oxo)-hexil] - α' -metil succinato



5. Se añade etil α -acetil- α '-metil-succinato (20 g. 0,087 moles) a una solución de sodio (100 mg.) en etanol anhidro (20 ml.) enfriando después la solución con hielo y agua, y se añade vinil-isobutil-quetona de preparación reciente, gota a gota, (10 g. -0,086 moles).

10. Se mantiene la solución bajo condiciones de agitación durante 3-4 horas a temperatura ambiente, luego se vierte en agua, se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico. Se destila recogiendo, después de algunos productos de cabeza, un aceite incoloro (14 g.) punto de ebullición 170-177° a 0,7 mm de Hg. Análisis:

calculado : C 63,13 H 8,83

para $C_{18}H_{30}O_6$

hallado : C 63,45 H 8,53

15. Mediante el examen por cromatografía de capa delgada (sílice-eluyente : hexano-éter 1:1) el producto destilado parece estar formado por los dos pares de diastereómeros (A y B); se observan también cuatro productos adicionales, diferentes, que estaban presentes en una cantidad despreciable y no fueron examinados de manera más profunda.

20.

EJEMPLO 2

Separación cromatográfica de los dos pares de diastereómeros A y B

25. Se preparó una columna cromatográfica de 90 cm. de altura y que tenía un diámetro de 5 cm. con 900 g. de gel de sílice Merck de un tamaño de malla de 70-230. El volumen de retención fue de 1.400 ml. de un disolvente formado por una mezcla de ciclohexano-éter 6:4. Los 14 g. del producto destilado mencionado en el ejemplo 1 fueron disueltos en éter (15 ml.)

30. y añadidos a la columna, preparada como antes. Se recogieron -



fracciones de 25 ml. cada una.

Después de 69 fracciones conteniendo el volumen de retención y el disolvente, se obtuvieron los siguientes productos:

- 5. fracción 70 a 74 1 g. de un aceite incoloro: impureza.
- fracción 75 a 97 4,5 g. de un aceite incoloro: par A.
- fracción 98 a 104 1 g. de un aceite incoloro: mezcla A + B.
- fracción 105 a 122 4,5 g. de un aceite incoloro: par B.
- fracción 123 a 132 1 g. de aceites: par B + impureza de cola.
- 10. fracción 133 a 137 0,4 g. de un sólido incoloro: impureza de cola.
- fracción 138 a 148 0,6 g. de un sólido incoloro: impureza de cola.

La comprobación de las fracciones individuales fué -- efectuada con sílice T.L.C. Merck F 254.

	<u>Eluyente</u>	<u>Rf A</u>	<u>Rf B</u>
15.	hexano-éter 1-1	0,35	0,25 (nivel de disolvente igual a 10 cm.).
	hexano-éter 6-4	0,45	0,35 (doble elución - nivel de disolvente igual a 15 cm.).

Detectores:

- a) vapores de yodo
- 20. b) solución 5N de ácido sulfúrico (5° a 110°)
- c) 10% de etanol solución de ácido fosfomolibdico (5° a 110°).

El análisis elemental y el espectro NMR de los pares A y B fueron de acuerdo con su estructura.

25.

EJEMPLO 3

Se calentó el etil- α -acetil- α -[(5-metil-3-oxo)-hexil]- α' -metil succinato (10 g.) como se ha descrito en el ejemplo 1 (punto de ebullición 170-177° a 0,7 mm) y 36% de HCl (50 ml) a 230° durante 1 hora y media en un tubo herméticamente cerrado.

30.

Después del enfriamiento, se abrió el tubo, se diluyó la solu--

- ción en agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo fue agitado con una solución de NaOH al 10%. La solución alcalina y transparente fue ajustada posteriormente a un pH de 6,5-7 con HCl, extraída con éter y se la hizo con posterioridad fuertemente ácida. El ácido p.isobutil-hidratrópico fue posteriormente separado, filtrado, lavado y secado. Se obtuvieron 4,8 g. del producto con un punto de fusión de 71-3°. De un modo similar, se obtuvo también ácido p.isobutil-hidratrópico por calentamiento de (II) en un tubo herméticamente cerrado con 47 y 35% de ácido bromhídrico, con 35% de ácido sulfúrico, 30% de ácido clorosulfónico, 35% de ácido p.toluenesulfónico, a temperaturas comprendidas entre 200 y 230° durante períodos que varían de 45 minutos a 1 hora y media.

EJEMPLO 4

15. Se añadió el etil- α -acetil- α - \sphericalangle (5-metil-3-oxo)-hexil \sphericalangle - α' -metil succinato al clorhidruro de piridina (30 g.). La solución fue calentada en un baño manteniendo la temperatura a 230° y, a esta temperatura, se mantuvo la mezcla bajo agitación durante 1 hora y media. Se enfrió la solución, se disolvió la masa de color marrón en agua (100 ml.) y el aceite de color marrón que se separó fue extraído con éter. El extracto etéreo fue agitado con una solución de NaOH al 10%. La solución alcalina y transparente fue acidificada con HCl 1:1; se separó el ácido p.isobutil-hidratrópico en forma de pequeñas partículas de un sólido grisáceo que fue filtrado, lavado con agua y secado. Se obtuvieron 5,3 g. del producto con un punto de fusión de 69-71°. El punto de fusión se elevó a 74-75° cuando se cristalizó el producto a partir de éter de petróleo.

20. En el curso de experimentos similares, se trató el etil- α -acetil- α - \sphericalangle (5-metil-3-oxo)-hexil \sphericalangle - α' -metil succinato,

25.

30.



5. con clorhidruro de quinolina, con clorhidruro y bromhidruro de α -picolina, con clorhidruro de trietilamina, con clorhidruro de isoquinolina, con bencenosulfonato de piridina, o p.toluenosulfonato, naftalenosulfonato, metanosulfonato o trifluoroacetato, a temperaturas comprendidas entre 200 y 240°, durante periodos de tiempo comprendidos entre 1 y 2 horas. En todos los casos se obtuvo ácido p.isobutil-hidrático con buenos rendimientos.

EJEMPLO 5

10. Se añadió etil α -acetil- α' -metil-succinato (10 g.), todo de una vez, al sodio (50 mg.) disuelto en etanol anhidro (10 ml.). Luego, después del enfriamiento con hielo y bajo agitación, se añadió, gota a gota, vinil-isobutil-quetona (10 g.) preparada recientemente. La mezcla fue mantenida bajo agitación durante 4 horas a temperatura ambiente vertiéndola después en un matraz de 500 ml. conteniendo clorhidruro de piridina (60 g.) y la mezcla fue calentada a 230° durante 1 hora y media bajo agitación. La masa de color marrón fue enfriada, disuelta en agua (150 ml.) y extraída con éter; los extractos etéreos fueron agitados con 10% de NaOH (100 ml.) y la solución alcalina, diluida con agua (500 ml.) fue acidificada con HCl 1:1 (45 ml.).

15.

20.

25. Se separó el ácido p.isobutil-hidrático en forma de pequeñas partículas de un sólido de color oscuro, que fue filtrado lavado con agua y secado. Rendimiento: 7 g. con un punto de fusión de 69-71°.

EJEMPLO 6

30. Se añadió acetoacetato de metilo (22,5 g.) a una solución de sodio (4,5 g.) en etanol anhidro (100 ml.). La solución fue calentada bajo reflujo durante 5 minutos, enfriada y,

después de la adición de etil- α -bromopropionato (35 g.) tratada en reflujo, bajo agitación, durante 5 horas.

5. La solución fué posteriormente enfriada, filtrada a partir de bromuro sódico y, después de retirar la mayor parte del alcohol bajo presión reducida, vertida en una pequeña cantidad de agua. El aceite que se separó fué extraído con éter y secado sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente se obtuvo un residuo aceitoso (35 g.) que fué añadido a una solución de sodio (175 mg.) en etanol anhidro (35 ml).
10. Se añadió vinil-isobutilquetona (35 g.), gota a gota, a la solución enfriada, dejándola bajo condiciones de agitación, a temperatura ambiente, durante 3 horas, y luego una noche en reposo. El producto de reacción como tal fué vertido en un matraz de 1.000 ml. conteniendo clorhidruro de α -picolina (210 g.)
15. La mezcla fue mantenida posteriormente durante 1 hora y media a 230° bajo agitación y enfriada. La masa de color marrón fué disuelta en agua (400-500 ml.) y el aceite que se separó fué extraído con éter. Los extractos etéreos fueron concentrados hasta la sequedad, el residuo de color marrón fue tratado con
20. una solución de NaOH al 10% (200 ml.) en la que era casi completamente soluble. Fue extraído una vez más con éter en medio alcalino, y luego se acidificó la solución acuosa con HCl 1:1 (100 ml.). El ácido p-isobutil-hidratrópico que se separó fue filtrado, lavado con agua y secado. Después de la cristalización a partir de éter de petróleo se obtuvieron 12 g. de producto casi puro.
- 25.

EJEMPLO 7

30. Se añadió t.butil acetil-acetato (10,5 g.) a una solución de sodio (1,4 g.) en etanol anhidro (40 ml). Después del calentamiento bajo reflujo durante 5 minutos, la solución fue

- enfriada y se añadió etil- α -bromo-propionato (10 g.), calentándola entonces bajo reflujo durante 5 horas, con agitación. La solución fue enfriada, filtrada a partir del bromuro sódico que se separó y se retiró la mayor parte del alcohol bajo presión reducida. Luego fue vertida en agua, extrayendo con éter el aceite que se separó y secándolo sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente se obtuvo un residuo aceitoso (11,65 g.) que fue añadido a una solución de sodio (120 mg.) en etanol anhidro (25 ml.). Se añadió lentamente vinil-isobutil-quetona (10,5 g.) a la solución enfriada, bajo agitación. Se mantuvo la solución a temperatura ambiente y bajo agitación durante 3 horas y una noche en reposo; luego fue vertida en agua, se ajustó el pH a 6,5 aproximadamente con algunas gotas de ácido acético y se extrajo la solución con éter. Los extractos etéreos, después del secado sobre sulfato sódico, fueron concentrados bajo presión reducida: el residuo aceitoso (12 g.) fue tratado, en un tubo herméticamente cerrado, con ácido bromhídrico al 47% (25 ml.) durante 1 hora y media a 230°. La solución fue enfriada, diluida con agua (150-200 ml.) y extraída con éter. Los extractos etéreos fueron agitados con una solución de NaOH al 10% (100 ml.) y luego con agua. La solución alcalina acuosa fue ajustada a un pH de 6,5-7 con HCl 1:1 y extraída nuevamente con éter, acidificándola después fuertemente de nuevo (indicador Congo rojo) con HCl 1:1. Se separó el ácido p-isobutil-hidratrópico, que fue filtrado, lavado con agua y secado. Rendimiento : 2,1 g.

EJEMPLO 8

- Se añadió metil- α -acetil- α' -metil-succinato (J.Chem. Soc. 1.933, 811) (5,8 g.) a una solución de sodio (35 mg.) en metanol anhidro (10 ml.) y luego se enfrió la solución lenta

y gradualmente, añadiendo también vinil-isobutil-quetona -- (6,5 g.). Se mantuvo la solución bajo condiciones de agitación a temperatura ambiente, durante 3 horas, y luego una noche en reposo. Luego fue vertida en agua, extraída con éter, y los extractos fueron secados sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación del disolvente quedó un aceite incoloro, a partir del cual se obtuvo metil- α -acetil- α - [5-metil-3-oxo]-hexil]- α -metil-succinato con buenos rendimientos. Punto de ebullición 145-150° a 0,2 mm.

5.

10.

El análisis y el espectro NMR fueron de acuerdo con la estructura.

El producto destilado que, de un modo similar a lo que se describe en el ejemplo 1, fue formado por la mezcla de dos pares de diastereómeros, fue tratado con diferentes reactivos ácidos, elegidos entre los mencionados en la descripción general de esta patente, a temperaturas de 230° aproximadamente.

15.

En todos los casos se obtuvo ácido p-isobutil-hidratrópico con buenos rendimientos.

20.

N O T A

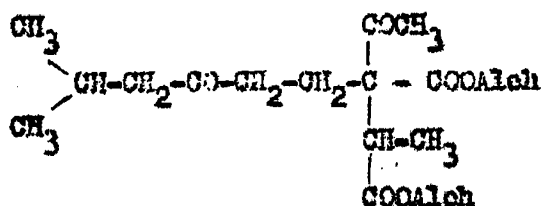
La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCESO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO p.ISOBUTIL-HIDRATRIPICO", con Prioridad de la demanda de Patente en Italia nº 50315 A/74 de fecha 11 de Abril de 1.974, según las características esenciales de las siguientes:

25.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Proceso para la preparación del ácido p-isobutil-hidratrópico, caracterizado por el hecho de que se trata un compuesto de fórmula (II):

30.



(II)

donde alch representa un alquilo inferior (de 1 a 5 átomos de carbono) y los dos alquilos puedan ser también diferentes uno de otro, como una mezcla de dos pares de diastereómeros, con ácidos fuertes en solución acuosa a una temperatura comprendida entre 200 y 240^o, o, cuando se presenta en seco, con sales de ácidos fuertes con una base orgánica, durante periodos de tiempo que varían entre media hora y 3 horas.

2^a.- Proceso para la preparación del ácido p-Isobutil-hidratrópico, caracterizado por el hecho de que no son aislados los compuestos que tienen la fórmula (II) antes del tratamiento ácido, sino que son obtenidos, como productos brutos, por la acción de la vinil-isobutil-quetona sobre un alquil- α -acetil- α' -metil-succinato o también por la reacción subsiguiente de un éster acetacético con un alquil- α -halopropionato y luego con vinil-isobutil-quetona.

3^a.- "PROCESO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO p-ISOBUTIL-HIDRATROPICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de trece hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 AGO. 1974

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO - A.G.R.A.F. S.p.a.
P.F.

