

fdv/37334
EX-IT

438.115

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

GUIDOTTI INTERNATIONALE S.A. HOLDING

entidad luxemburguesa, domiciliada en 19,
Rue Aldringen, Luxemburgo, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO CIS-2-
HIDROXI-2-FENIL-R-1-CICLOHEXANCARBOXILICO"

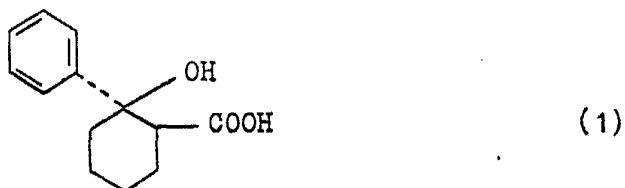
=====

Inventores: Franco Macchia y Luigi Turbanti

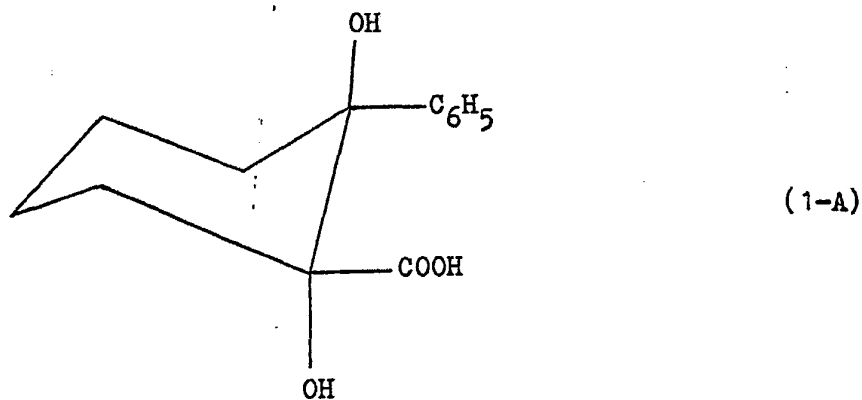
Art. 01: e076//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención es un procedimiento estereoespecífico para la fabricación del ácido cis-2-hidroxi-2-fenil- α -1-ciclohexancarboxílico (conocido también, según la denominación común italiana e internacional, con el nombre de ácido ciclohexílico), que tiene por fórmula: - - - - -

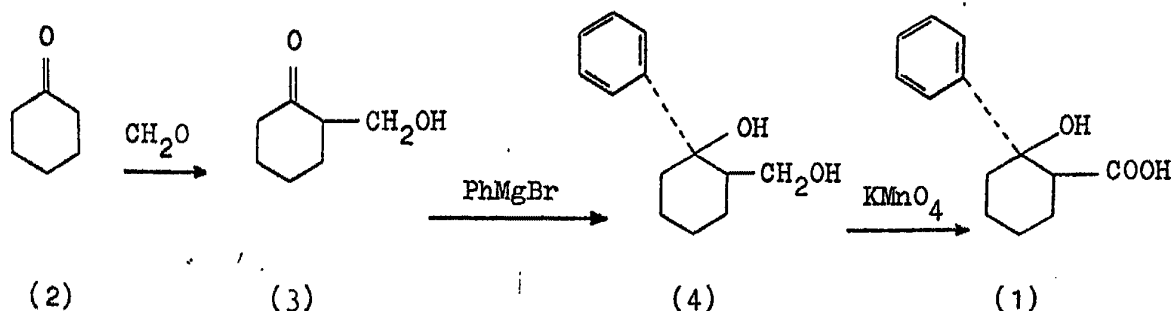


La configuración real de este compuesto, demostrada a través de un examen de sus espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) e infrarrojos (IR), está más precisamente mostrada en la configuración siguiente: - - - - -



Dicho ácido ya estudiado bajo el punto de vista farmacológico y terapéutico por el solicitante, (cfr. por ejemplo patente U.S.A. nº 3.700.775) muestra una marcada actividad colerética. - - - - -

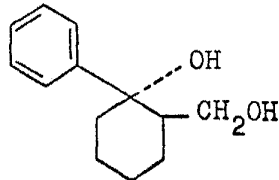
5. Este compuesto ha sido preparado por primera vez por H.E. Zimmerman y J. English Jr. con un método que está explicado en el J. Am. Ch. Soc. 76 2289 (1954) y que está descrito en el siguiente esquema: - - - - -



10. Como muestra el esquema, el ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-r-1-ciclohexancarboxílico (1) se prepara por oxidación con permanganato potásico del 1-fenil-cis-2-hidroxi-1-ciclohexanol (4) que tiene la misma configuración que el ácido (1) y obtenido, a su vez, por reacción del bromuro de fenilmagnesio (PhMgBr) con la 2-hidroxi-1-ciclohexanona (3). - - - - -

15. Sin embargo, la preparación de este cis-diol (4) con el método de H.E. Zimmerman es difícil y problemática porque con dicho método, incluso utilizando un notable exceso (> 300%) de PhMgBr, se obtiene en bajo rendimiento

(aproximadamente 26% d.t.) y en mezcla con otros subproductos entre los cuales ha sido evidenciado también el otro diol, el trans-estereoisómero, de fórmula (5): - - - - -



(5)

5. La presencia de este estereoisómero es inequívocamente demostrada por el análisis gas-cromatográfico de una mezcla de reacción obtenida siguiendo la preparación del diol (4) como ha descrito H.E. Zimmerman y alumnos. - - - - -

10. Un ulterior inconveniente del método anterior antes indicado es el de prever el uso, como material de partida, de la 2-hidroximetilciclohexanona (3) que, como está ampliamente tratado en la literatura es termolábil y por tanto difícilmente obtenible, con rendimiento elevado y en estado puro, por destilación, incluso recurriendo a destilados res moleculares. - - - - -

15. Además, en el método de Zimmerman y alumnos es indispensable una fase de purificación intermedia del diol (4), que como ya se ha dicho es impuro, antes de obtener el compuesto final (1) deseado. - - - - -

20. El objetivo principal de la presente invención es el de proporcionar un procedimiento que permita obtener

de manera más simple y con rendimientos más elevados el ácido deseado (1), exento de impurezas del otro ácido estereoisómero derivado del diol (5). - - - - -

5. El objeto más particular de la presente invención es un procedimiento que permite la preparación estereoespecífica y en rendimientos prácticamente cuantitativos del cis-diol (4), sin necesidad de purificaciones intermedias antes de la obtención del ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-r-1-ciclohexancarboxílico. - - - - -

10. Para conseguir los objetivos antes citados, el procedimiento según la presente invención prevé las fases siguientes: - - - - -

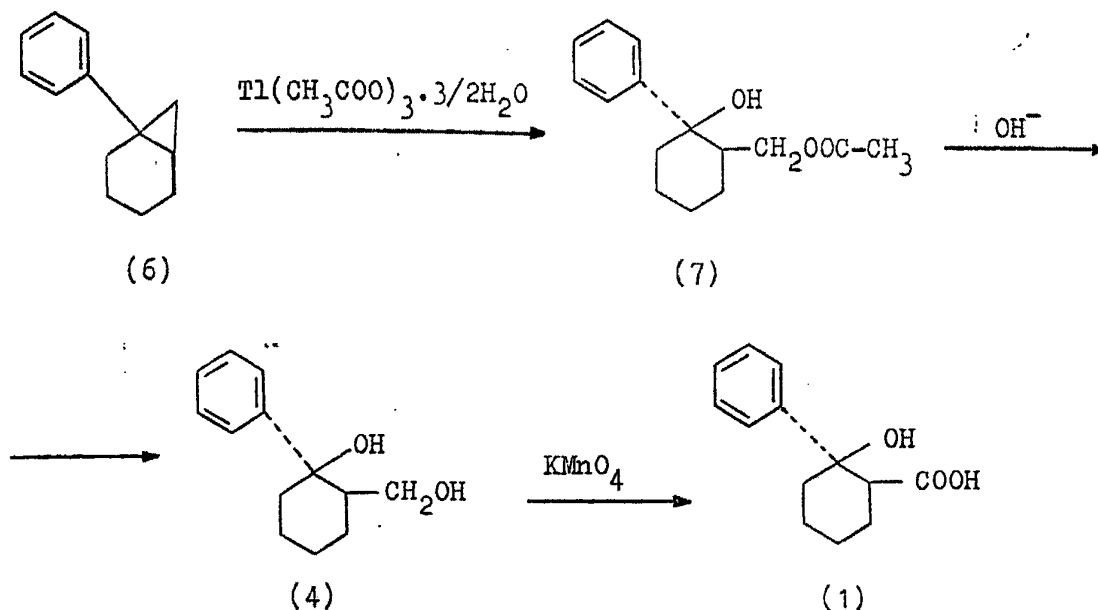
15. - oxidación estereoespecífica del 1-fenil-[4.1.0]-bicycloheptano (6) con acetato de talio trivalente en un solvente aprótico de baja polaridad; - - - - -

- hidrólisis alcalina del monoacetil derivado (7) con obtención del cis-diol (4); y - - - - -

- oxidación con permanganato de potasio del cis-diol (4) al compuesto de fórmula (1). - - - - -

20. La presente invención, por tanto, se concreta en

el esquema siguiente: - - - - -



La oxidación estereoespecífica de los derivados de los bicicloheptanos era ya conocida y descrita, pero, según la presente invención, por primera vez: - - - - -

5. A - ha sido aplicada esta técnica (oxidación con Tl^{3+}) al 1-fenil[4.1.0]bicycloheptano (6); - - - - -

B - ha sido obtenido sólo el cis-diol (4) mientras que con cuanto se ha referido en la literatura se obtenía solamente el trans-diol (R.J. OUELETTE y alumnos, J. Am. Ch. Soc. 87 2602-7 (1965)); - - - - -

10. C - ha sido obtenido este resultado realizando la oxidación en un solvente aprótico de baja polaridad (del tipo cloruro de metileno, cloroformo, benceno, clorobenceno, tetrahidro-

furano, éter etílico). - - - - -

La contribución de la naturaleza del solvente a la estereoespecificidad de la reacción se ha demostrado por el hecho de que, realizando la oxidación del 1-fenil[4.1.0]

5. bicicloheptano en solventes próticos y polares como: - - -

- ácido acético glacial - - - - -

- mezclas de ácido acético y agua - - - - -

- mezclas de cloruro de metileno y ácido acético - - - - -

10. se obtenían mezclas de composición variable de los dioles estereoisómeros cis (4) y trans (5). - - - - -

15. La invención se ilustrará más particularmente con los ejemplos que siguen de los cuales el ejemplo 1 ilustra el procedimiento de la invención, mientras que el ejemplo 2 ilustra, a título de comparación, los resultados de una oxidación estereoespecífica en ácido acético glacial, o sea en un solvente prótico y polar. - - - - -

20. Debe además sentarse previamente que el 1-fenil [4.1.0]bicicloheptano (6) ha sido preparado según Yu. S. Shabarov y al. (C.A. 68, 21607-8, 1968) del fenilciclohexano que, a su vez, ha sido preparado según el método de E.W. Garbisch Jr. (J. Org. Chem. 26, 4165-6 1961). - - - - -

EJEMPLO 1

A - Preparación de 1-fenil-cis-2-acetoximetil-r-
ciclohexanol (7)

5. 172 gr. (ca. 1 mol) de 1-fenil[4.1.0]bicyclohepta
no (6) son disueltos en aproximadamente 7.000 ml de cloruro
de metileno anhidro. - - - - -

A esta solución se adicionan 187 gr (ca. 2 moles)
de acetato de talio sesquihidratado (talio trivalente). - -

10. La suspensión es agitada a temperatura ambiente
durante 24 horas, y después diluida con 1.000 ml de agua. -

La fase acuosa es separada y conservada para la
recuperación del talio. - - - - -

15. La fase orgánica es lavada por dos veces con 500
ml de agua (estos lavados van también a la recuperación del
talio). - - - - -

La fase orgánica, exenta de talio, se hace anhi-
dra con $MgSO_4$ y es concentrada a presión ambiente hasta re-
síduo seco. - - - - -

20. Se obtienen así 243 gr (0,98 moles) de compuesto
(7) prácticamente puro (p.f. = 103° - 105° C) (rendimiento
98% d.t.). - - - - -

B - Preparación del 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-1-ciclohexanol (4)

Los 243 gr (0,98 moles) de compuesto (7) se disuelven en 1.000 ml de EtOH 95% y a la solución se añaden 150 ml de agua y 50 gr de NaOH en escamas. - - - - -

La solución es agitada durante 12 horas a temperatura ambiente y después diluida con agua y extraída con cloroformo. Las extracciones reunidas son lavadas con agua hasta neutralidad. - - - - -

10. El solvente es evaporado totalmente, primero a presión ambiente y después bajo vacío. - - - - -

El residuo seco obtenido (198 gr, ca. 0,96 moles) está constituido por compuesto (4) prácticamente puro (p.f. = 81°-83°C). (rendimiento 98% d.t.). - - - - -

15. C - Preparación del ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-r-1-ciclohexancarboxílico (1)

Los 198 gr. de compuesto (4) (0,96 moles) son suspendidos en 11.000 ml de agua a 85°C. A esta suspensión se añaden en 30-40 min. bajo enérgica agitación 198 gr de Na₂CO₃ y 396 gr de KMnO₄ íntimamente mezclados. - - - - -

20. Se agita durante 30-40 min. Después se filtra el bióxido de manganeso que es lavado con 1.000 ml de agua caliente. - - - - -

La fase acuosa es acidulada a 20^o-25^oC con ácido clorhídrico diluido (pH 1,5-2). - - - - -

El precipitado blanco es filtrado, lavado con agua y secado a 60^oC bajo vacío. - - - - -

5. Se obtiene así 169 gr. (0,768 moles) de ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-r-1-ciclohexancarboxílico puro (p.f. \approx 145-147^oC) (rendimiento 80% d.t.). - - - - -

EJEMPLO 2

10. 17,2 gr (ca. 0,1 moles) de 1-fenil[4.1.0]bicycloheptano (6) se disuelven en 1720 ml de ácido acético glacial. A esta solución se adicionan 81,7 gr. de acetato de talio sesquihidratado (talio trivalente). - - - - -

La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y después se diluye con 1.000 ml de agua. - - -

15. Se extrae por tres veces con 500 ml de éter etílico. - - - - -

Las extracciones etéreas se hacen anhidras con MgSO₄ y después el éter es evaporado bajo vacío. - - - - -

20. El residuo es disuelto en 100 ml de EtOH a 95^o y a la solución se adicionan 330 ml de agua y 10 gr. de NaOH en escamas. - - - - -

La solución es agitada durante 12 horas a tempera

tura ambiente, después diluida con agua y extraída con cloroformo. - - - - -

5. El extracto orgánico es lavado con agua hasta neutralidad y después el solvente es eliminado por destilación bajo vacío. - - - - -

El residuo que se obtiene así (19,8 gr) está constituido por el 37% de cis-diol (4) y por el 63% del estereoisómero trans-diol (5). - - - - -

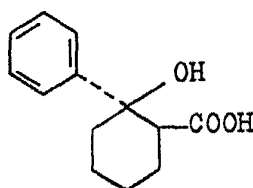
10. El procedimiento de la presente invención ha sido descrito en relación a una forma de realización preferida, pero está claro que se entienden comprendidas en el ámbito de la invención todas las modificaciones substancialmente equivalentes. - - - - -

N O T A

15. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

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

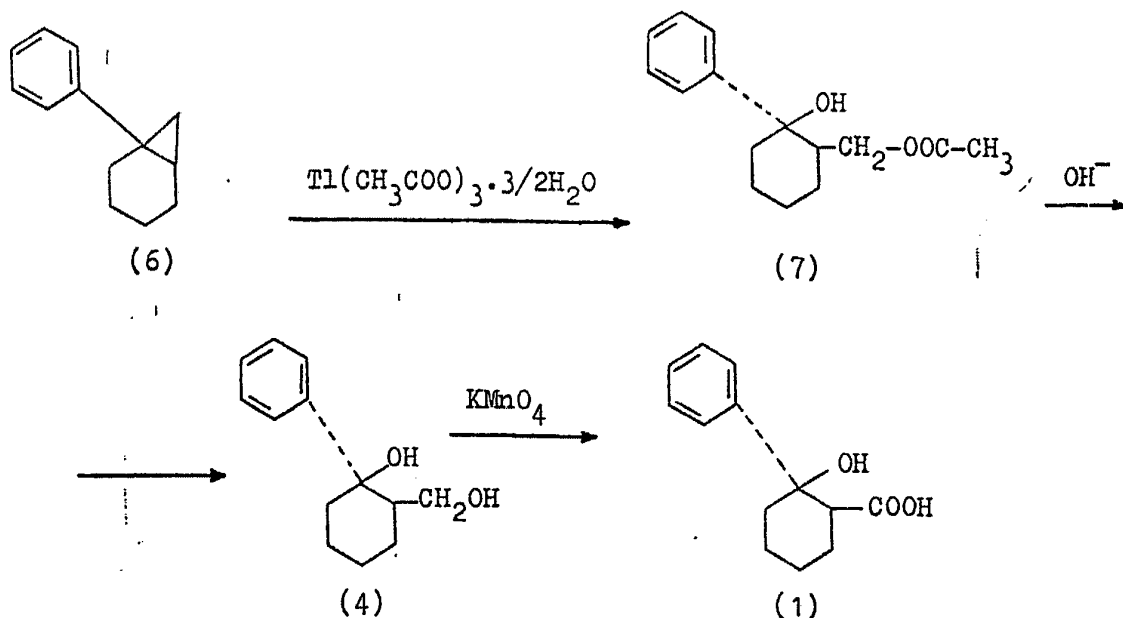
1.- Procedimiento para preparar ácido cis-2-hidroxii-2-fenil-r-1-ciclohexancarboxílico, que tiene por fórmula:



(1)

caracterizado porque comprende las siguientes operaciones:

- a) oxidación estereoespecífica de 1-fenil[4.1.0]bicicloheptano con acetato de talio trivalente en un solvente aprótico de baja polaridad; - - - - -
5. b) hidrólisis alcalina del monoacetil derivado a cis-diol (fórmula 4, 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-1-ciclohexanol); y
- c) oxidación del cis-diol (4) con permanganato potásico al ácido deseado según el esquema: - - - - -



- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente aprótico en el cual se realiza la oxidación estereoespecífica está escogido del grupo que comprende el cloruro de metileno, cloroformo, benceno,
- 10.

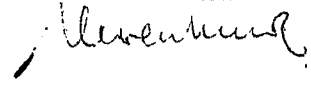
clorobenceno, tetrahidrofurano y éter etílico. - - - - -

3.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO CIS-2-HIDRO
XI-2-FENIL-R-1-CICLOHEXANCARBOXILICO". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, - 2 JUN. 1975

P. A. M. CURELL SURCEL



maf.