



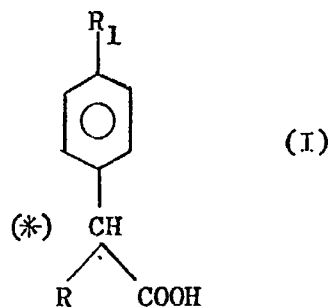
PATENTE DE INVENCION

Por: "Nuevo procedimiento para la obtención  
de ácidos alfa-(4'-alquilfenil) alcanóicos"

MEMORIA DESCRIPTIVA

5           La presente invención se refiere a un nuevo proce-  
dimiento de obtención de ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilfenil) alcanóicos.  
Concretamente se refiere a ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilo inferior-fenil)  
acéticos y a ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilo inferior-fenil) propiónicos,  
correspondientes a la fórmula general :

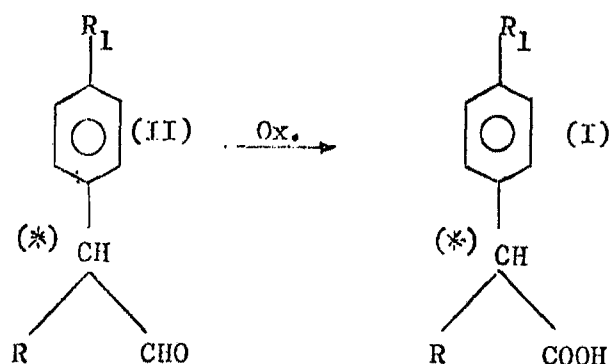
10



en donde  $R_1$  representa un alquilo inferior ( $C_1-C_5$ ), de cadena  
lineal o ramificada y R representa hidrógeno o metilo.

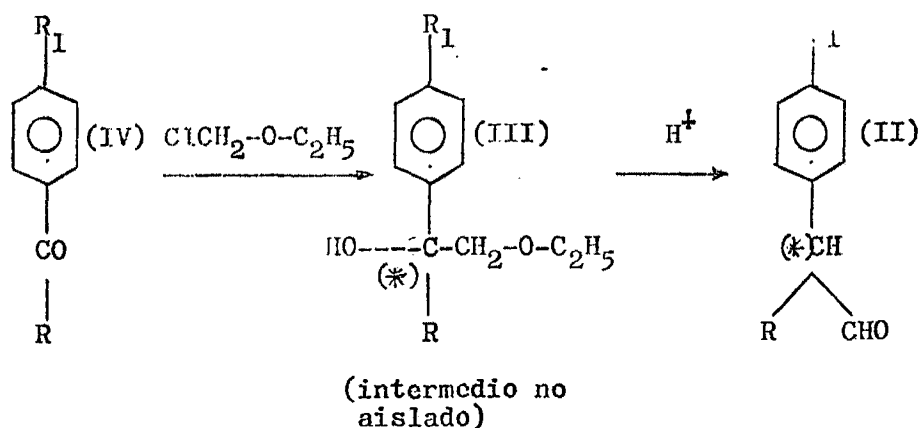
Los compuestos de la presente invención poseen  
probadas propiedades terapéuticas y se utilizan como antiinfla-  
15 matorios, antipiréticos y analgésicos.

Se conocen numerosas vías de síntesis de estos pro-  
ductos, algunas de las cuales no resultan rentables industrial-  
mente y su interés es meramente teórico. Entre los caminos  
más viables industrialmente merecen especial atención aquellos  
20 cuya etapa final parte del correspondiente aldehído llegándose  
al ácido deseado mediante un proceso de oxidación:

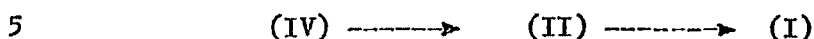


Los procesos de oxidación aplicados hasta la fecha utilizan agentes oxidantes tales como el óxido de plata y el permanganato, que aparte de encarecer enormemente el proceso y requerir métodos accesorios de recuperación de elementos caros, como la plata y el manganeso, resultan, además, altamente contaminantes en cuanto a los residuos industriales que producen.

A fin de conseguir el objeto de la presente invención se han realizado estudios encaminados a conseguir la obtención de los ácidos de fórmula (I) con rendimiento industrial y utilizando el camino "vía aldehído". Gracias a la investigación sistemática de procedimientos idóneos, se ha descubierto que la oxidación (II)  $\rightarrow$  (I) se realiza con gran rendimiento y, además, limpiamente, utilizando como oxidante el clorito sódico en presencia de ácido sulfámico; método que modernamente se ha revelado como uno de los métodos de elección para la oxidación selectiva de aldehídos y que ha sido aplicado, por ejemplo, a la oxidación de la vainillina (Scand. Chem. Acta, 27 (1973) nº 3, págs. 888-890). Como sea que los aldehídos (II) no son productos comerciales, aquí se han obtenido a partir de los correspondientes benzaldehídos (R=H) o de las correspondientes acetofenonas (R = CH<sub>3</sub>), según el esquema reaccional siguiente:



Este nuevo procedimiento de obtención de ácidos (I) consiste, pues, en la realización de la secuencia operativa de dos fases:



La primera fase, logra la transformación del 4-alkil benzaldehído ( $R = H$ ) o de la 4-alkil acetofenona ( $R = CH_3$ ) (formula IV) en el correspondiente  $\alpha$ -(4'-alkilfenil) acetaldéhído ( $R = H$ ) o  $\alpha$ -(4'-alkilfenil) propionaldehído ( $R = CH_3$ ) (fórmula II) mediante reacción con clorometil-etil-éter en presencia de un magnesiano (por ejemplo bromuro de etilmagnesio). El magnesiano puede formarse "in situ" utilizando un medio de reacción inerte que contiene magnesio, cloruro mercúrico y el bromuro de alquilo (por ejemplo, bromuro de etilo). La reacción con el clorometil-etil-éter, tiene lugar convenientemente a temperatura baja (del orden de los  $0^\circ C.$ ). El intermedio (III) así formado, se transforma por acidificación (ventajosamente mediante ácido fórmico) en el aldehído (II).

10

15

La segunda fase del proceso (oxidación) se lleva a cabo, tal como ya se ha indicado, mediante clorito sódico, en medio acuoso, en presencia de ácido sulfámico. La reacción tiene

20

lugar convenientemente a temperatura ambiente.

Obsérvese que los ácidos (I) poseen, para el caso de  $R \neq H$ , un carbono asimétrico (señalado (\*) en las fórmulas). Esto quiere decir que los ácidos  $\alpha$ -(4'-aquilo inferior-fenil) propiónicos objeto del procedimiento de la presente invención, pueden existir tanto en forma de mezcla racémica como en forma de cada uno de sus antípodos ópticos, D o L. Como complemento del procedimiento patentado cabe, pues, efectuar la separación de formas isómeras mediante la aplicación de los procedimientos habituales de separación de antípodos ópticos, de modo que constituyen asimismo objeto de la presente invención tanto las mezclas racémicas como los productos ópticamente activos que pueden obtenerse a partir de tales mezclas por desdoblamiento mediante métodos físicos conocidos.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitativos del objeto de la presente patente de invención:

Ejemplo 1:

Obtención del ácido 2-(4'-isobutil-fenil) propiónico

Fase 1ª: Obtención del 2-(4'-isobutil-fenil) propionaldehído.

En un reactor apropiado se colocan 100 ml de tetrahidrofurano (THF), 36,46g de limaduras de magnesio y 1g de cloruro mercúrico. Sobre esta mezcla a reflujo, se gotean durante 15 minutos 10,9 g de bromuro de etilo disuelto en 60 ml de THF. Se mantiene el reflujo hasta la formación del magnesiano. Se enfría a 0° C y se añade, en el intervalo de unas dos horas, una mezcla de 176 g de p-isobutilacetofenona y 114 g de clorometil-etil-éter, manteniendo la temperatura entre 0° y 5° C. Finali-

zada la adición, se mantiene la reacción durante 6 horas a la misma temperatura. Finalmente, se descompone el complejo añadiendo a la masa de reacción 134 g de cloruro amónico disueltos en 400 ml de agua. Se decanta la fase orgánica, se evapora el  
5 solvente a vacío y al aceite obtenido se le añaden 340 g de ácido fórmico. Se lleva dos horas a reflujo, se separa la fase orgánica se lava con agua y con solución de bicarbonato y se seca, por ejemplo, sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío y se destila el crudo resultante (90-94° C a 2mm  
10 de Hg.). Se obtienen 170g de 2-(4'-isobutilfenil) propionaldehido (rendimiento = 89,4%).

Fase 2ª: Oxidación de aldehido obtenido a ácido.

En un reactor apropiado se colocan 190g de 2-(4'-isobutilfenil) propionaldehido, obtenido según se acaba de indicar,  
15 se añaden 960g de agua y 101g de ácido sulfámico. En el transcurso de 2 horas se gotcan 386 g de una disolución de clorito sódico al 24%. Se filtra el precipitado obtenido, se lava y se recristaliza en metanol/agua. Se obtienen 157,5g (rendimiento = 76,5%) de un sólido con punto de fusión 76-77° C., cuyas ca-  
20 racterísticas físico-químicas, análisis elemental y espectros IR y RNM corresponden a las del ácido 2-(4'-isobutilfenil)propiónico.

El producto de partida de la fase primera (4-isobutilacetofenona), puede obtenerse como sigue: En un reactor se  
25 colocan 600 ml de cloruro de metileno y 586,9 g de tricloruro de aluminio. Manteniendo una fuerte agitación y controlando la temperatura entre 10° y 20° C, se añaden 228,8 g de anhídrido acético y, a continuación, 268g de isobutilbenceno. Se aumenta

la temperatura hasta reflujo y se continúa refluendo durante unas dos horas. Se enfría y se descarga sobre hielo picado, se decanta la fase orgánica, se lava con agua y luego con hidróxido sódico 0,5N. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo resultante se destila a vacío (92° C a 0,8 mm de Hg) obteniéndose 324g de 4-isobutilacetofenona (R = 92 %).

Rendimiento global del proceso:

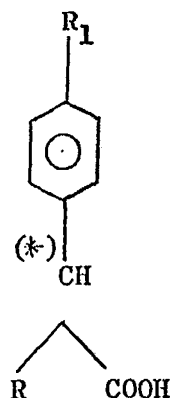
62/63 % (a partir de isobutilbenceno)

10

68/69 % (a partir de isobutilacetofenona)

Ejemplos 2 al 8 -

Utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo anterior, pero sustituyendo el producto de partida p-isobutilacetofenona (o, en su caso, p-isobutilbenceno) por los productos análogos que se especifican a continuación, se obtienen los correspondientes ácidos 2-(4'-alquilfenil) acéticos o propiónicos:



Ejemplo	-R	-R <sub>1</sub>	Producto obtenido	p.f.	Rendimiento	(*)
2	-H	-CH <sub>2</sub> -CH< CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-isobutil- fenil) acético	85/87°	71%	
3	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-etil- fenil) acético	92/94°	72%	
4	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-etil- fenil) propiónico	35/37°	67%	
5	5	-CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-propil- fenil) propiónico	39/40°	69%	
6	-CH <sub>3</sub>	-CH< CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-isopro- pil-fenil)propiónico	67/69°	68%	
7	-CH <sub>3</sub>	-CH< CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-secbutil- fenil) propiónico	49/51°	69%	
8	-CH <sub>3</sub>	-CH< CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido α-(4'-isopen- til-fenil) propiónico	(Eb. 64° a 0,002mm)	66%	

(\*) a partir del oxocompuesto (IV)

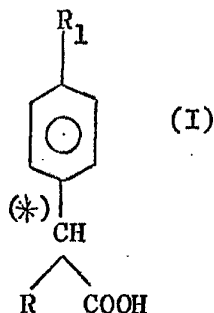
10

En la ejecución práctica del objeto de la presente patente de invención podrán variar todos cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

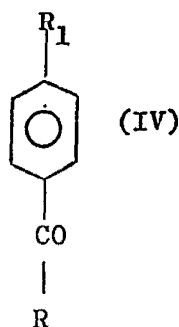
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presenta patente de invención:

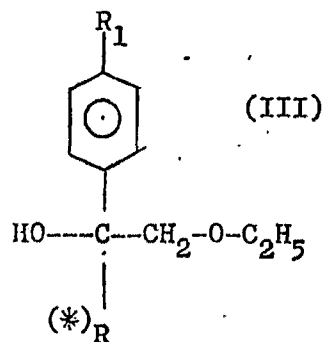
1º.- Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos alfa-(4'-alquilfenil)alcanoicos correspondientes a la fórmula general:



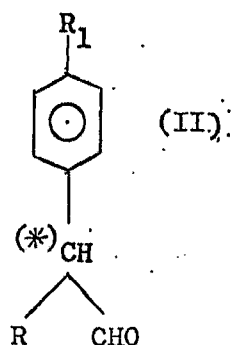
donde  $R_1$  representa un alquilo inferior ( $C_1 - C_5$ ) y R representa hidrógeno o metilo, caracterizado por que se parte del correspondiente oxo-compuesto de fórmula general:



(donde  $R_1$  y R tienen el significado indicado) y se somete a las dos siguientes fases operatorias: a) reacción con clorometil-  
-etil-éter en presencia de un magnesiano (por ejemplo, bromuro  
15 de etilmagnesio) para formar el intermedio:



que, sin necesidad de aislamiento, se trata con un ácido (preferentemente ácido fórmico, a reflujo) para obtener el aldehido:



5

y b) oxidación del aldehido (II) para obtener el producto final (I) utilizando como oxidante clorito sódico en presencia de ácido sulfámico en medio acuoso.

2º.- Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos alfa-(4'-alquilfenil) alcanicos, según la reivindicación 1), caracterizado porque la fase a) se efectúa en un medio diluyente constituido por tetrahidrofurano y operando a baja temperatura (preferentemente entre 0º y 5º C) y la fase b) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

15

3º.- Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos alfa-(4'-alquilfenil) alcanicos, según las reivindicaciones

1) y 2), caracterizado porque, si es conveniente, se desdoblán en sus isómeros ópticos (utilizando los procedimientos conocidos), las mezclas racémicas de los productos obtenidos ( $R = CH_3$ ) o bien se efectúa una síntesis ópticamente dirigida a partir de productos III ópticamente activos.

4º.- NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS ALFA-(4'-ALQUILFENIL) ALCANOICOS.

Consta la presente memoria de 10 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

10

Madrid 2 de Junio de 1976

VALLES QUINICA, S.A.

p.a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER  
P. P.

Ida. Pedro Sagrañes Ferrer