



ESPAÑA

ES (11) 453 182 (10) A 1  
(21) (22) FECHA DE PRESENTACION  
10 NOV. 1976

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 29221 A/75	(32) FECHA 12 Noviembre 1975	(33) PAIS Italia
--	---------------------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
--------------------------	----------------------------------	---

(64) TITULO DE LA INVENCION  
"Procedimiento para la preparaci3n de 6cidos carboxilicos"

(71) SOLICITANTE (S)  
GUIDOTTI INTERNATIONALE S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
19 Rue Aldringen, Luxemburgo, Luxemburgo

(72) INVENTOR (ES)  
Cosimo Bracci Torsi

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
M. Curell Suñol

Br./41204  
EX-IT

POOR  
QUALITY

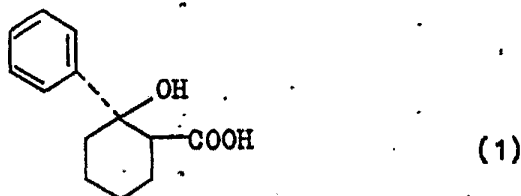
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de GUIDOTTI INTERNATIONALE S.A., de nacionalidad luxemburguesa, domiciliada en 19 Rue Aldringen, Luxemburgo, Luxemburgo, por "Procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos", con prioridad de la solicitud italiana 29221 A/75 de fecha 12 Noviembre 1975. -

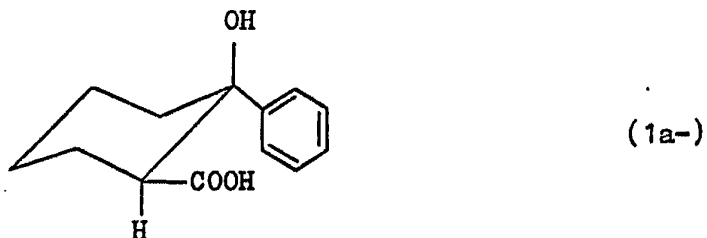
MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención tiene por objetivo un nuevo procedimiento estereoselectivo para la fabricación de ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-r-1-ciclohexancarboxílico (conocido también, según la denominación común italiana e internacional, por el nombre de ácido cicloxílico), que tiene por fórmula: - - - - -



La configuración y la conformación de este compuesto (demostradas a través de espectrometría infrarroja y estu

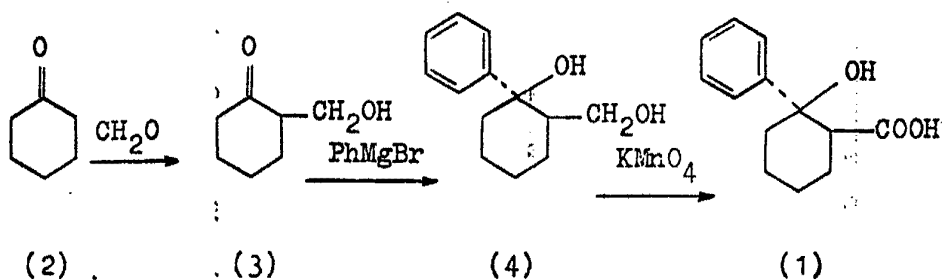
dios de resonancia magnética nuclear) se muestran en la fórmula siguiente: - - - - -



5. Estudios realizados en el pasado han demostrado que este ácido posee una marcada actividad colerética (cfr., ad es., patente U.S.A No. 3.700.775). - - - - -

10. La preparación del producto (1) que constituye el objeto de la presente invención se ha descrito por primera vez por H.E. Zimmerman y J. Englisch, Jr., en el J. Amer. Chem. Soc., 76, 2289 (1954), como se ha indicado en el esquema I. - - - - -

Esquema I

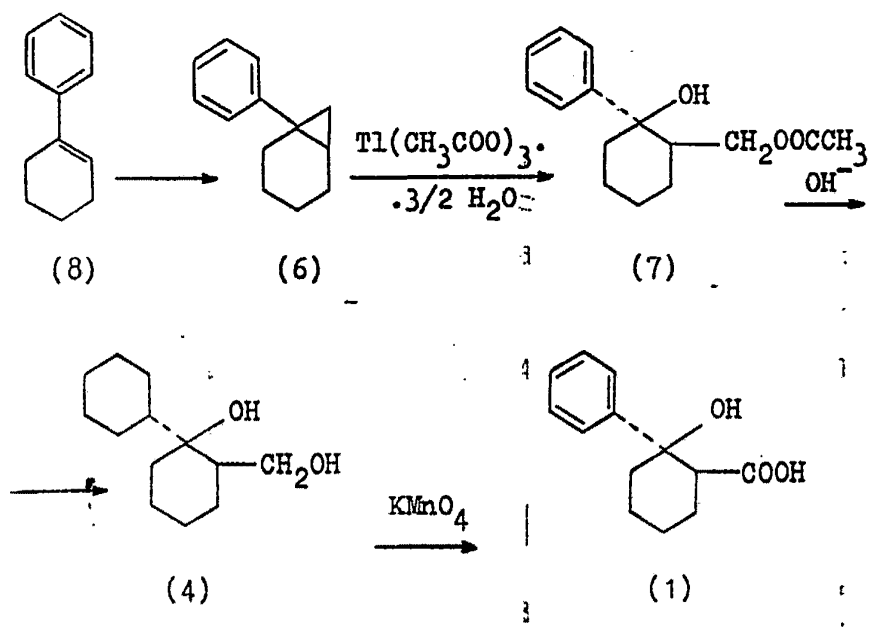


Por condensación de la ciclohexanona (2) con formaldehído se obtiene la 2-hidroximetilciclohexanona (3) de la que, por reacción con bromuro de fenilmagnesio, se prepara el 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-1-ciclohexanol (4) que es

finalmente oxidado con permanganato de potasio al ácido (1).

Una síntesis diferente del ácido (1) ha sido descrita después por F. Macchia y L. Turbanti en la solicitud de patente italiana No. 50115 A/74, presentada el 4 Abril 1974. (Esquema II). - - - - -

5.



10.

Según este procedimiento el ácido (1) se prepara a través de las siguientes reacciones: por oxidación del 1-fenil[4.1.0]bicycloheptano (6) con acetato de talio trivalente en un solvente aprótico de baja polaridad se obtiene el monoacetilderivado (7) que, por hidrólisis alcalina, da el diol (4) que, por oxidación con permanganato de potasio, conduce finalmente al ácido de fórmula (1). - - - - -

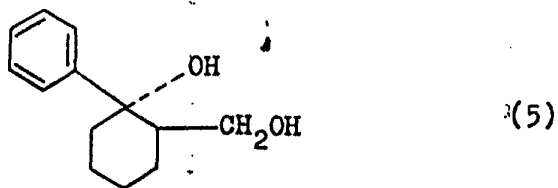
15.

El método de preparación del ácido (1) descrito por Zimmerman y English (ver Esquema I) presenta diversos inconvenientes. El primer intermedio, la 2-hidroximetilci-

clohexanona (3), es termolábil y difícilmente obtenible en estado puro con buenos rendimientos, incluso utilizando destiladores moleculares. - - - - -

5. La transformación del compuesto (3) en el diol (4) tiene lugar con rendimientos muy bajos [aproximadamente 26% d.t. respecto al compuesto (3)] incluso usando un grandísimo exceso (> 300%) del reactivo de Grignard (PhMgBr). - - - -

10. Esta última reacción, además, no es completamente estereoselectiva y lleva, además de otros subproductos, al diol de fórmula (5), diastereoisómero. - - - - -



del de fórmula (4); esto hace por tanto indispensable la purificación del intermedio (4) antes de la oxidación al compuesto final (1). - - - - -

15. El procedimiento de síntesis relacionado en la solicitud de patente italiana antes citada permite la obtención del diol (4) de manera completamente estereoselectiva, pero comporta algunos inconvenientes en la aplicación industrial. El producto de partida de la síntesis, el 1-fenil [4.1.0]bicicloheptano (6) se prepara [Yu.S. Shabarov y al., Chem. Abstr., 68, 21607 (1968)] con rendimiento del 66% par

20.

5. tiendo del 1-fenilciclohexeno (8), con una reacción que implica el uso de un reactivo (yoduro de metileno) costoso y no recuperable. Para la transformación del compuesto (6) en el monoacetato (7) es además necesario el uso de notables cantidades (dos veces el teórico) de la sal de talio altamente tóxica. - - - - -

10. El objetivo principal de la presente invención es el de proporcionar un nuevo procedimiento que permita obtener el ácido deseado (1) en estado puro de manera más simple y económica. - - - - -

15.. Un objetivo más particular de la presente invención es el de proporcionar un método para obtener el intermedio fundamental para la síntesis del ácido (1), esto es 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-1-ciclohexanol (4), de modo altamente estereoselectivo a través de una vía más simple y económica que las ya conocidas. - - - - -

Para conseguir los objetivos mencionados, el procedimiento según la presente invención prevé: - - - - -

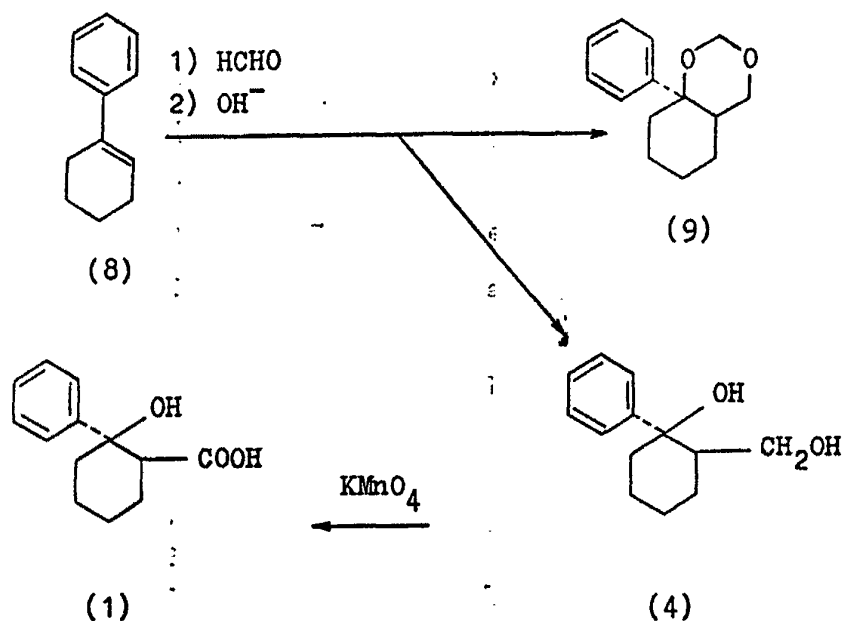
20. - la reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído en ácido fórmico o mezclas de ácido fórmico con otros solventes; - - - - -

25. - hidrólisis alcalina de la mezcla de reacción con obtención prácticamente exclusiva de 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-1-ciclohexanol (4) y de 4-fenil-cis-4,5-tetrametilen-1,3-dioxano (9); - - - - -

- separación del diol (4) del dioxano (9) y su subsiguiente oxidación al ácido (1) con permanganato de potasio. - - - -

La presente invención se concreta por tanto en las reacciones referidas en el Esquema III. - - - - -

Esquema III



5. La reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído había sido ya descrita [G. Lippi, B. Macchia y M. Pannochia, Gazz. Chim. Ital., 100, 14 (1970)]; sin embargo en las condiciones usadas (ácido acético como solvente y ácido sulfúrico como catalizador), que son las generalmente adoptadas para este tipo de reacción (Reacción de Prins), se obtenían siempre complejas mezclas en las cuales estaba presente el dioxano (9) pero estaban completamente ausentes
- 10.

el diol (4) y compuestos de los cuales pudiera ser obtenido el mismo. - - - - -

Según la presente invención, por primera vez: - -

5. A - se ha efectuado la reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído en ácido fórmico o sus mezclas con otros solventes (del tipo agua, ácido acético, cloroformo, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico); - - - - -

10. B - se ha obtenido por la reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído el 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-1-ciclohexanol (4); - - - - -

C - variando la concentración y el tipo de aldehído fórmico, y la mezcla solvente, ha sido posible obtener mezclas prácticamente exclusivas del diol (4) y del dioxano (9) con composición diversa. - - - - -

15. El valor de la presente invención consiste en poder obtener el diol (4) con buenos rendimientos directamente del 1-fenilciclohexeno (8) (un producto de partida de bajo coste) utilizando un procedimiento extremadamente simple, que prevé el uso de reactivos y solventes de bajo coste, y además recuperables, y que puede ser realizado con aparatos e instalaciones muy económicos con tiempos de realización muy breves. - - - - -

20.

La invención se ilustrará ahora más particularmente con los ejemplos que siguen, que no son limitativos, de

los cuales los ejemplos 1 y 2 ilustran procedimientos que conducen con buenos rendimientos al diol (4) y después a su transformación en el ácido (1), mientras que el ejemplo 3 ilustra condiciones de reacción en las que se obtiene un alto porcentaje del dioxano (9). - - - - -

Debe anteponerse que el 1-fenilciclohexano (8) se prepara según el método de E.W. Garbish, Jr., J. Org. Chem., 26, 4165 (1961). - - - - -

EJEMPLO 1

10. A) Reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído en una mezcla de ácido fórmico-agua.

15. A una suspensión agitada de 95 g (0,60 moles) de 1-fenilciclohexeno (8) en una solución de 600 ml de ácido fórmico al 99% y de 20 ml de agua, se adicionan 63 ml de solución acuosa de formaldehído al 40% (p/v) (0,84 moles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción es después evaporada a presión reducida y a temperatura ambiente y el residuo obtenido se trata con una solución de 40 g de NaOH en escamas en 300 ml de

20. etanol y 100 ml de agua. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos son lavados con agua y evaporados hasta sequedad. El residuo, tomado de nuevo con éter de petróleo (p. eb. 40-70°) (aproximadamente 500 ml), cristaliza para dar 58 g (0,28 moles) de diol (4) prácticamente puro, p.f. 82-83°C. (Rendimiento ca. 47% d.t.). - - - - -

25.

Por evaporación de las aguas madres del diol (4) se obtiene un residuo constituido casi exclusivamente por el dioxano (9), del cual por cristalización con etanol se obtienen 52 g del dioxano (9) puro, p.f. 61-62°C. - - - - -

5. B) Oxidación del diol (4) al ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-1-ciclohexancarboxílico (1).

A una suspensión de 58 g (0,28 moles) de diol (4) en 3.000 ml de agua a 85°C se adiciona, en 20 min. y agitando, una mezcla íntima de 58 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y de 115 g de KMnO<sub>4</sub>. Se agita durante 30 minutos, y después se filtra el bióxido de manganeso que es lavado con aproximadamente 300 ml de agua caliente. Acidulando el filtrado y las aguas de lavado, reunidas y enfriadas a temperatura ambiente, con HCl dil. hasta pH 1,5-2, precipita el ácido (1) que es filtrado, lavado con agua y secado a 60°C bajo vacío. Se obtienen así 49,5 g (ca. 0,22 moles) de ácido (1) puro, p.f. 146-147°C (rendimiento 80% d.t.). - - - - -

EJEMPLO 2

20. A) Reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído en una mezcla ácido fórmico-ácido acético-agua.

A una suspensión agitada de 95 g (0,60 moles) de 1-fenilciclohexeno (8), en una solución de 300 ml de ácido fórmico al 99% y de 300 ml de ácido acético glacial, se adicionan 63 ml de solución acuosa de formaldehído al 40% (p/v) (0,84 moles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente

te durante 6 horas. - - - - -

5. La mezcla de reacción es después evaporada a presión reducida y el residuo obtenido es tratado como se ha descrito en el ejemplo 1 en A. Después de cristalización se obtienen 60 g (0,29 moles) de diol (4) (rendimiento ca. 48% d.t.) y 49 g (0,22 moles) de dioxano (9) (rendimiento ca. 37% d.t.). El diol (4) es después transformado en el ácido (1) como se ha descrito en el ejemplo 1 en B. - - - - -

EJEMPLO 3

10. Reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído en ácido fórmico

15. A una suspensión agitada de 95 g (0,60 moles) de 1-fenilciclohexeno (8) en 600 ml de ácido fórmico al 99% se adicionan 54 g (1,80 moles) de paraformaldehído y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción es después evaporada a presión reducida y el residuo obtenido, constituido esencialmente por el dioxano (9), es cristalizado en etanol para dar 118 g (0,54 moles) del dioxano (9) prácticamente puro, p.f. 61-62°C (rendimiento ca. 90% d.t.). - - - - -

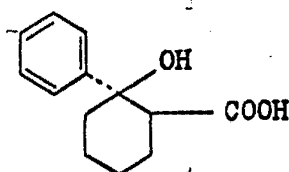
25. El procedimiento de la presente invención ha sido descrito en relación a una forma de realización preferida, pero está claro que se entienden contempladas en el ámbito de la invención todas las modificaciones substancialmente equivalentes. - - - - -

N O T A

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

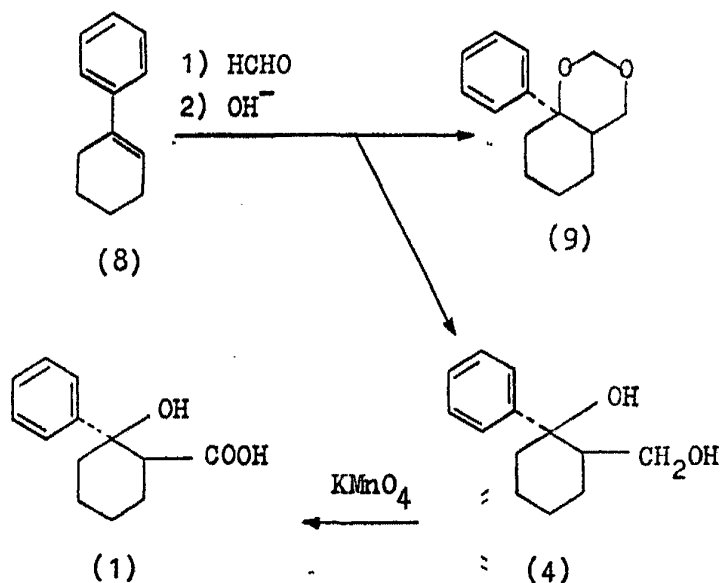
5. 1.- Procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos, particularmente del ácido cis-2-hidroxi-2-fenil-r-ciclohexancarboxílico, que tiene por fórmula: - - - -



caracterizado por las siguientes operaciones: - - - - -

10. a) reacción del 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído en ácido fórmico o sus mezclas con otros solventes (del tipo agua, ácido acético, cloroformo, benceno, dioxano, tetrahydrofurano, éter etílico); - - - - -
15. b) hidrólisis alcalina de la mezcla de reacción con obtención prácticamente exclusiva de mezclas de 1-fenil-cis-2-hidroximetil-r-ciclohexanol (4) y de 4-fenil-cis-4,5-tetrametil-1,3-dioxano (9); - - - - -
- c) oxidación del diol (4) al ácido deseado (1) con permanga-

nato potásico según el esquema: -----



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención casi exclusiva del dioxano (9), se emplea un fuerte exceso de formaldehído. -----

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el 1-fenilciclohexeno (8) con formaldehído para la obtención del diol (4). -----

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS CARBOXILICOS". -----

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

MADRID 10 NOV. 1976

P. A. M. CURELL SUÑOL

maf.