



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A 1
	21	455699	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		7 FEB. 1977	

Case AL.3

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
22610 A/76	23 Abril 1976	Italia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C/A6AK	
24 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PARA-SUBSTITUIDOS DEL ACIDO ALFA-FENIL-PROPIONICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
ALCAR S.R.L.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Cino del Duca, 5 MILAN (Italia)		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
ALCAR S.R.L.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

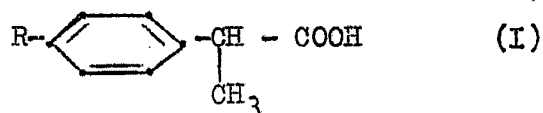
RECEIVED
16 NOV. 1977

FOR QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados parasustituidos del ácido alfa-fenil-propiónico de fórmula general:

5.



en la cual R representa un radical alcoilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono.

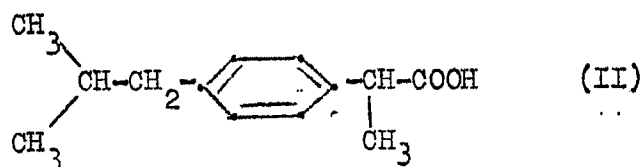
10.

Se conocen los derivados parasustituidos del ácido fenil-propiónico de fórmula (I) y se han descrito como poseedores de propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, iguales e incluso superiores a las que tiene la aspirina, dando lugar estas propiedades a que sean muy útiles en el tratamiento de afecciones reumáticas y en las artritis reumatoideas.

15.

Se concede un interés particular, desde hace algunos años, al compuesto de fórmula:

20.



cuya preparación constituye un tema especial de esta invención.

25.

Se presentaron los compuestos de fórmula general (I) en la patente británica nº 971 700 en la que se describen también numerosos procedimientos para su preparación. Sin embargo, estos procedimientos son pura-

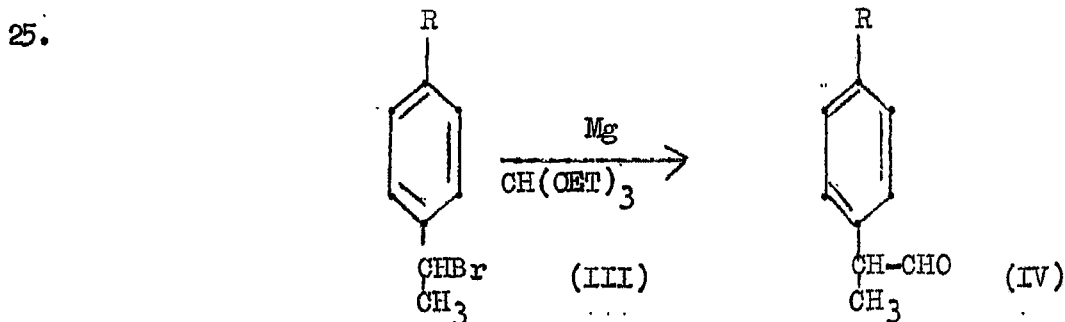
mente teóricos en su mayor parte. Solamente algunos se pueden realizar en la práctica, pero conducen en todos los casos a procedimientos industriales que no se han juzgado como satisfactorios hasta la fecha.

5. Ahora bien, se ha descubierto un nuevo procedimiento para la preparación de derivados del ácido alfa-fenil-propiónico y que es objeto de esta invención, dicho procedimiento ha resultado muy satisfactorio desde el punto de vista industrial y químicamente es muy diferente de cualquier otro procedimiento anterior conocido que sirva para preparar estos compuestos.

10. El nuevo procedimiento que es objeto de la presente invención, parte de un l-halógeno-para-alcoilbenceno, con preferencia l-bromo-etil-para-alcoilbencenos, pudiéndose preparar fácilmente estos compuestos en escala industrial de un modo económico y con buenos rendimientos.

15. El nuevo procedimiento comprende esencialmente las fases siguientes, siendo cada una de ellas nueva de por sí, en las fórmulas que vienen a continuación R representa siempre un radical alcoilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono:

20. a) Preparación del aldehído alfa-para-alcoilfenil-propiónico según la reacción:



Se realiza esta fase tratando el bromuro con magnesio en polvo en un disolvente orgánico y a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C.

5. Se realiza preferentemente la reacción en solución con éter etílico a la temperatura ambiente y en presencia de trazas de yodo.

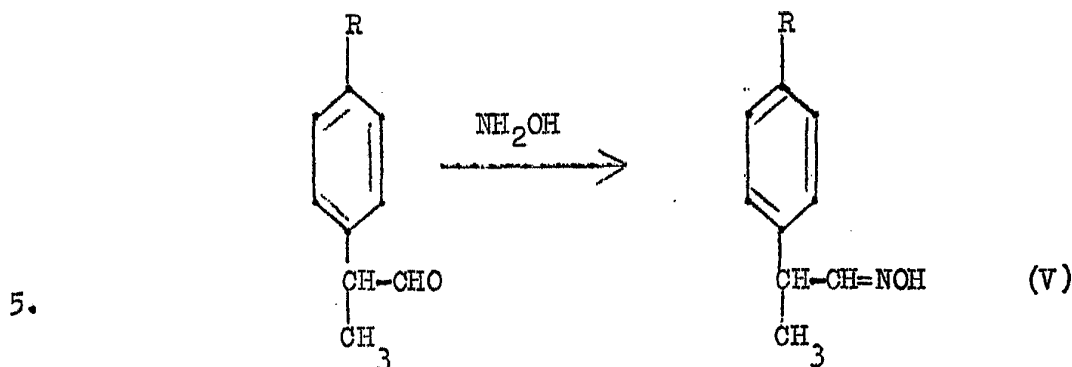
10. Se trata el bromuro magnésico, formado de esta manera, con formiato de etilo o con ortoformiato de etilo a fin de obtener el diacetal que se hidroliza mediante una solución de un ácido fuerte. Se lleva a cabo la reacción con formiato de etilo o ortoformiato de etilo, en presencia de un disolvente orgánico inerte y a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C. Se realiza la hidrólisis por medio de una solución acuosa de un ácido mineral fuerte, por ejemplo HCl ó H_2SO_4 , a una temperatura que se encuentra entre 0 y 60°C.

15. Es importante observar que las reacciones que parten de un bromuro para dar lugar a un aldehído, no implican la separación de compuestos intermedios, pero se realizan sucesivamente en una sola fase.

20. Cuando se han terminado las operaciones indicadas, se purifica el aldehído formado mediante destilación en corriente de vapor y precipitación del compuesto de Bertagnini correspondiente.

25. El tiempo de la reacción depende en cada caso del producto inicial, el medio reaccional y la temperatura de reacción adoptada.

b) Preparación de la oxima del aldehído (IV) según la ecuación

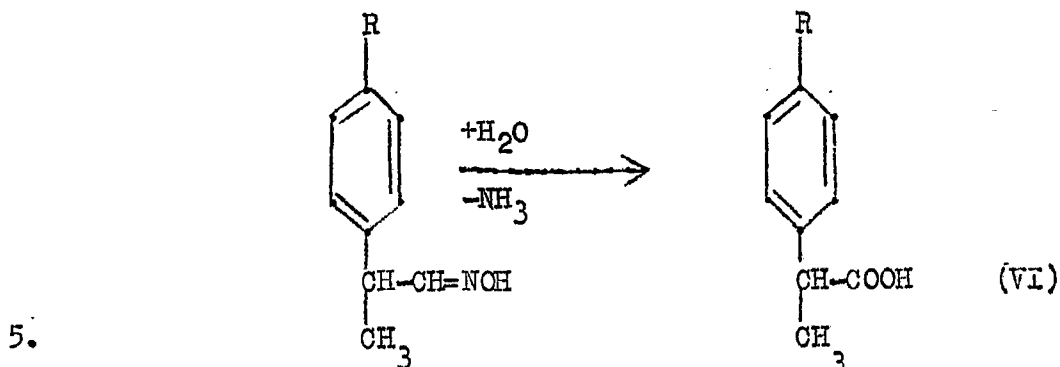


10. Se realiza esta fase tratando el aldehído, disuelto en un disolvente orgánico, con clorhidrato de hidroxilamina y neutralizando la mezcla reaccional con una base adecuada.

15. Se lleva a cabo preferentemente la reacción entre el aldehído y la hidroxilamina en un disolvente orgánico inerte o añadiendo una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina a la solución del aldehído en un disolvente orgánico inerte.

20. El disolvente orgánico puede ser metanol, etanol, tetrahidrofurano y la piridina o análogos. Se mantiene la temperatura de la reacción preferentemente entre unos valores próximos a la temperatura ambiente, pero en todo caso está comprendida entre 20 y 100°C. La base que se utiliza para neutralizar la mezcla reaccional es con ventaja una solución acuosa de un hidróxido alcalino, como KOH ó NaOH.

25. c) Preparación del ácido alfa-para-alcóilfenil-propiónico mediante hidrólisis y pérdida de amoníaco de la oxima en condiciones críticas bien definidas.



En realidad no es necesario purificar la oxima antes de someterla a la hidrólisis. Puede utilizarse como tal la mezcla reaccional procedente de la fase anterior.

10. En todo caso, la fase de hidrólisis-pérdida de amoníaco se realiza en medio acuoso en presencia de un álcali fuerte o un ácido fuerte, calentando a 100-200°C en atmósfera de nitrógeno hasta que cese el desprendimiento de amoníaco.

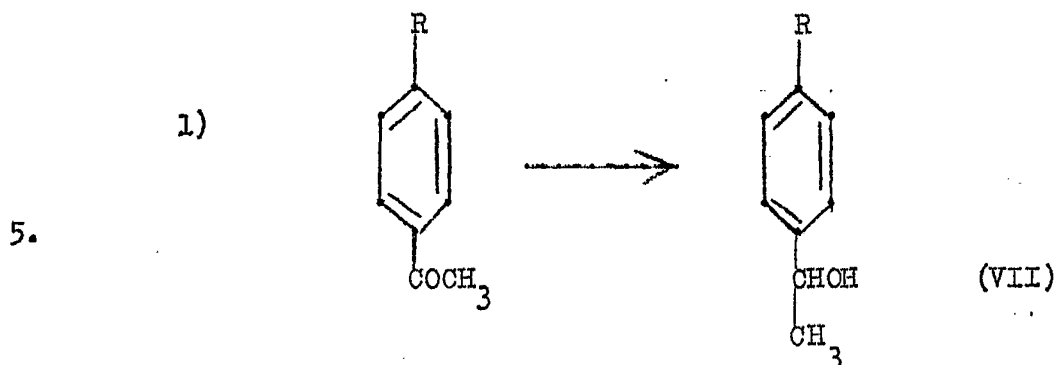
15. Los álcali más empleados son KOH y NaOH, los ácidos preferidos son los ácidos minerales como ClH y SO₄H₂. El tiempo de reacción varía entre límites muy amplios en función de la oxima tratada.

20. Se extrae el ácido de la solución acuosa con un disolvente orgánico y se cristaliza a partir de este último.

25. Los reactivos y las condiciones de reacción de las fases a), b) y c) definidos anteriormente no ocasionan ninguna dificultad en la realización, desde el punto de vista industrial.

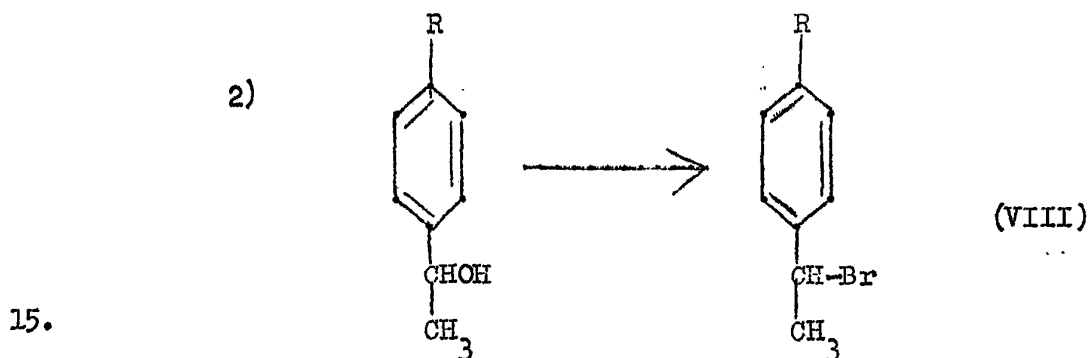
Como ya se ha indicado, se puede preparar de diferentes maneras el producto inicial que es preferen-

temente 1-bromo-etil-para-alcóilbenceno. El procedimiento preferido comprende las fases siguientes:



10.

Se realiza esta reducción con isopropilato de aluminio en alcohol isopropílico anhidro. Se elimina por destilación la acetona que se forma y no se interrumpe el calentamiento hasta que no destila más acetona.



Se lleva a cabo la bromuración con HBr a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado y etanol, durante 2 a 3 horas.

20.

Los detalles de la operación y los rendimientos obtenidos en cada fase del procedimiento descrito, se manifiestan claramente en el ejemplo que sigue el cual se refiere a la preparación del compuesto más interesante entre los que corresponden a la fórmula (I) es decir, la preparación del ácido alfa-para-isobutilfenil-propiónico

(II).

- Es evidente que las modalidades operatorias pueden variar según el compuesto preparado y que se pueden obtener mejores resultados, para un mismo compuesto, modificando las condiciones de los disolventes, temperatura y tiempo. Sea como sea; está claro que estas modificaciones entran siempre en el campo de la presente invención.
- 5.

Ejemplo

Preparación de l-para-isobutilfenil-l-bromo-etano.

10. Se introducen en un matraz de 250 ml. 20 g de isopropilato de aluminio finamente pulverizado, 100 ml de propanol anhidro y 17,4 g (0,099 moles) de para-isobutil-acetofenona.

15. Se acopla el matraz a un destilador y se calienta la mezcla reaccional hasta eliminar completamente la acetona que se forma. Después se diluye la mezcla de la reacción con alcohol isopropílico, se elimina el exceso de alcohol al vacío y finalmente se destruye el exceso de isopropilato de aluminio mediante la adición de HCl acuoso con fuerte agitación y enfriamiento. Se separa el l-para-isobutilfenil-etanol formado por medio de una destilación en corriente de vapor, se seca con $MgSO_4$ y se destila al vacío. Se obtiene un compuesto puro (p.e. 110-120°C/2 mm Hg) con un rendimiento del 85 a 90%.

25. Se introducen 250 g de HBr al 48% en un matraz de tres bocas y de 500 ml, provisto de un condensador a reflujo, agitador mecánico y embudo de bromo. Después se adicionan, con agitación, 75 g (41 ml) de ácido sulfúrico concentrado.

Se introducen lentamente en el matraz 213,6 g (1,2 moles) del alcohol preparado en la fase anterior, seguidamente se añaden 60 g (32,5 ml) de ácido sulfúrico concentrado. Se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 a 3 h.

5.

Al destilar en corriente de vapor la mezcla reaccional, se obtienen 5-6 litros de un destilado que se extrae con aproximadamente 1 litro de benceno. Se lava la solución orgánica dos o tres veces con agua, después con NaOH acuoso (5-10 %), secándose finalmente con $MgSO_4$.

10.

Una vez evaporado el disolvente, se obtiene 1-para-isobutilfenil-1-bromo-etano con un P.E. de 130-140°C/2 mm Hg.

Rendimiento : 88-92%.

15.

Preparación de aldehído alfa-para-isobutilfenil-propiónico.

Se introducen 15 g de magnesio Grignard y 25-30 ml de éter etílico anhidro en un matraz de tres bocas provisto de un agitador mecánico, condensador a reflujo y embudo de bromo. Se añade después un pequeño cristal de yodo y 0,025 moles de 1-para-isobutilfenil-1-bromo-etano.

20.

Se añaden 100 ml de éter anhidro al matraz, cuando se inicia la reacción, después con agitación y gota a gota, una solución de 0,6 moles de bromuro disuelto en unos 100-150 ml de éter anhidro. Se mantiene a reflujo la mezcla reaccional durante aproximadamente media hora, una vez que ha terminado la adición del bromuro, enfriándose finalmente a 5°C aproximadamente.

25.

También se añaden 74 g (83 ml) de orto-formiato de etilo y se mantiene la mezcla a reflujo durante alrede-

dor de 6 horas. Al finalizar este tiempo, se evapora el exceso de éter etílico y se añaden al residuo enfriado 375 ml de HCl al 6%, bajo agitación, que se ha enfriado previamente con hielo.

5. Cuando la materia sólida blanca está completamente disuelta, se separa la capa orgánica, constituida esencialmente por el diacetal del aldehído, y se hidroliza calentando en una atmósfera de nitrógeno con una solución de 27,5 ml de ácido sulfúrico concentrado en 350 ml de agua. Se separa el aldehído destilando en corriente de vapor y se purifica haciéndolo reaccionar con una solución de 70 g de NaHSO_3 en 150 ml de agua fría. Se vuelve a disolver el compuesto de Bertagnini precipitado en una cantidad mínima de agua y después se trata con una suspensión acuosa de NaHCO_3 . Se separa el aldehído en forma de aceite que también puede purificarse por destilación en corriente de vapor. Rendimiento : 70%.
10. Preparación de la oxima del aldehído alfa-para-isobutil-fenilpropiónico.
15. Se disuelven 380 g del aldehído preparado en la fase anterior, en 500 ml de etanol y se adicionan, bajo agitación, 175 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ a la temperatura ambiente. Al término de esta adición, se añade NaOH acuoso a fin de neutralizar el HCl que se libera. Se separa la oxima en forma de un líquido oleoso el cual se lava con agua ligeramente ácida que contiene una pequeña cantidad de CaCl_2 . Rendimiento 98%.
20. Preparación del ácido alfa-para-isobutil-fenilpropiónico.
25. Se suspenden 180 g de la oxima preparada en la

5. fase anterior, en 50 ml de agua que contiene 50 g de KOH al 90%. Se calienta la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 115-120°C hasta que cese el desprendimiento de amoníaco. Luego se diluye la mezcla reaccional con 500 ml de agua, se extrae cuatro veces con 50 ml de CCl₄ y, finalmente, se mantiene a ebullición y se acidifica. Después de enfriar, se separa el ácido en forma de un producto cristalino que puede recristalizarse a partir del n-heptano. P.F. 74-76°C Rendimiento : 75-77%.

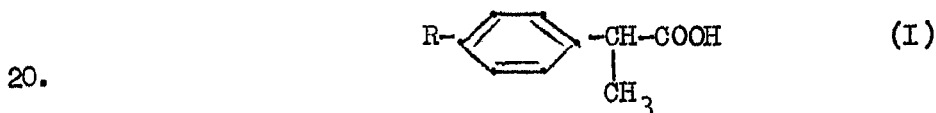
10.

= . =

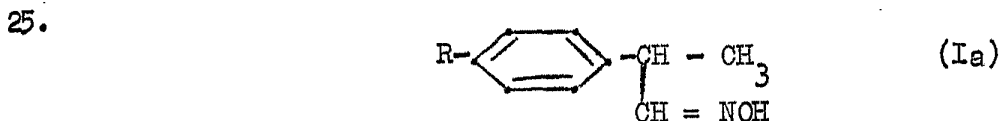
RELVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 22610 A/76 del 23 de Abril de 1976.

1. Procedimiento para la preparación de derivados para-substituidos del ácido alfa-fenil-propiónico, de la fórmula



en la cual R es un radical alcoilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono, caracterizado porque se calienta a una temperatura de 100-200°C en medio acuoso, una oxima de fórmula



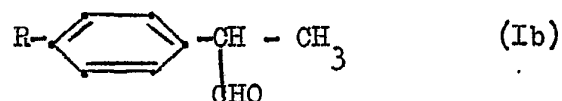
en la que R tiene el significado indicado antes, en presen-

cia de un álcali fuerte o un ácido fuerte, hasta eliminar completamente el amoníaco.

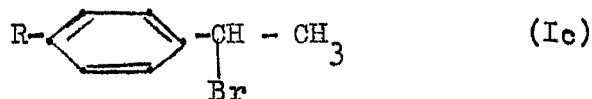
5. 2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza en medio acuoso con KOH concentrada.

3. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza preferentemente a una temperatura comprendida entre 110 y 130°C.

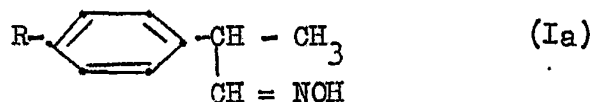
10. 4. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque en una alternativa de su realización, se parte del aldehído alfa-para-alcoilfenil-propiónico de fórmula



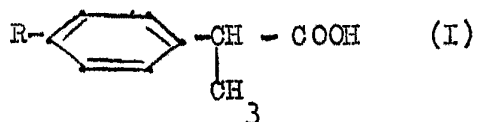
15. formado en la reacción del bromuro de fórmula



20. con polvo de magnesio, después con formiato de etilo o el ortoformiato de etilo y finalmente con un agente hidrolizante; y con dicho aldehído, se forma la oxima de fórmula



25. definida en la reivindicación 1, por reacción con la hidroxilamina; de donde, en la etapa ulterior resuelta el ácido de fórmula



5. definido en la reivindicación 1, siguiendo la misma técnica descrita en la reivindicación 1.

5. Procedimiento para la preparación de derivados para-substituidos del ácido alfa-fenil-propiónico.

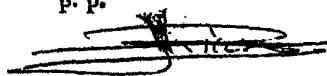
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 7 FEB. 1977

p. a.

JAIME ISERN

P. P.



Firmado: JESUS PICAZO