



ESPAÑA

16 ES	11 NÚMERO <b>462396</b>	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 15-9-1977	

11 ABR 1978  
**CONCEDIDA**  
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la síntesis de ácidos alfa-(4'-alquilfenil) alcanóicos".
---

71 SOLICITANTE (S) RICORVI, S.A.
-------------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE BARCELONA - c/. Llusa, 28
--

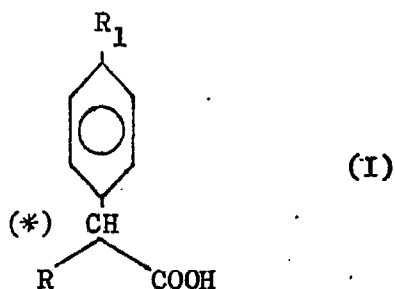
72 INVENTOR (ES) D.Francisco Javier VILA PAHI
--

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D.Pedro SUGRAÑES MOLINE, Agte.Of.Prop.Ind. BARCELONA- c/.Provenza, 304
---

MEMORIA DESCRIPTIVA

Tiene por objeto la presente invención un procedimiento nuevo para la obtención de ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilfenil) alcanoicos. De manera concreta, este procedimiento se refiere a la obtención de ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilo inferior-fenil) acéticos y a ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilo inferior-fenil)propiónicos, correspondientes a la fórmula general:

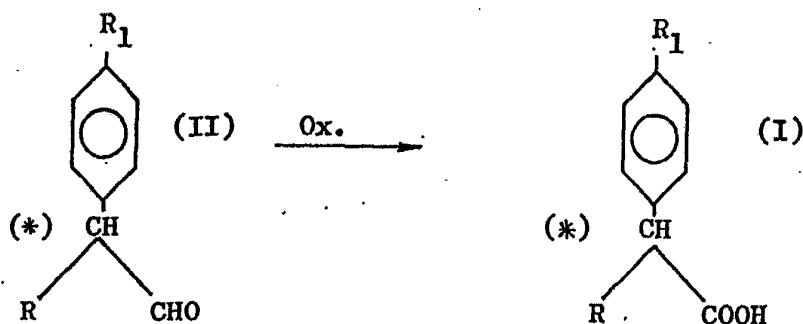


En dicha fórmula,  $R_1$  representa un alquilo inferior ( $C_1-C_5$ ), de cadena lineal o ramificada y R representa hidrógeno o metilo.

Es sabido ya que los ácidos  $\alpha$ -(4'-alquilfenil) alcanoicos poseen probadas propiedades terapéuticas, y se utilizan como antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos.

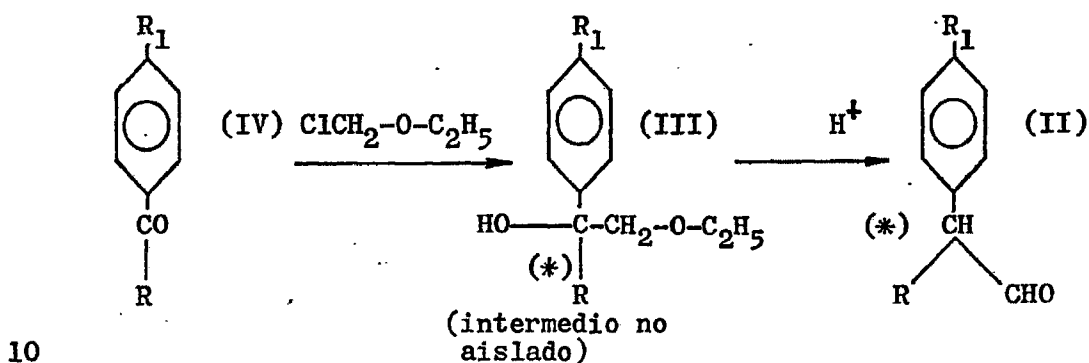
También son conocidas numerosas vías de síntesis de dichos productos, algunas de las cuales no resultan rentables industrialmente y su interés es meramente científico o teórico. Entre los caminos más viables industrialmente merecen especial atención aquellos cuya etapa final parte del correspondiente aldehído llegando al ácido deseado

mediante un proceso de oxidación que tiene lugar del modo siguiente:

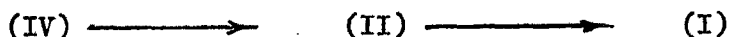


Durante los experimentos realizados para llegar al  
5 descubrimiento del procedimiento según la presente inven-  
ción, se han realizado estudios encaminados a conseguir  
la obtención de los ácidos de formula (I) con rendimien-  
to industrial y utilizando el camino "via aldehído". Gra-  
cias a las investigaciones efectuadas sobre cuales son  
10 los procedimientos idóneos, se ha descubierto que la oxi-  
dación (II)  $\rightarrow$  (I) se realiza con gran rendimiento y  
además limpiamente, si se utiliza como oxidante el clori-  
to sódico en presencia de ácido sulfámico; este método  
se ha revelado modernamente como uno de los métodos más  
15 adecuados para la oxidación selectiva de aldehidos y 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 aldehidos (II) no son productos comerciales, según la presente invención se obtienen a partir de los correspondientes benzaldehidos (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 operatoria de dos fases:



15 La primera fase, logra la transformación del 4-alkil benzaldehido (R=H) o de la 4-alkil acetofenona (R = CH<sub>3</sub>) (fórmula IV) en el correspondiente α-(4'-alkilfenil) acetaldehido (R = H) o α-(4'-alkilfenil) propionaldehido (R = CH<sub>3</sub>) (fórmula II) mediante reacción con  
20 clorometil-etil-éter en presencia de un haluro de alquilmagnesio (por ejemplo bromuro de etilmagnesio). El haluro de alquilmagnesio 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° C.). El intermedio (III) así formado, se transforma por acidificación (ventajosamente mediante ácido fórmico) en el aldehído (II).

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 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'-alquilo 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 antípodas 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 antípodas 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  $\alpha$ -(4'-isobutil-fenil) propiónico

Fase 1ª: Obtención del  $\alpha$ -(4'-isobutil-fenil) propionaldehído.

En un reactor apropiado se colocan 100 ml de tetra-  
hidrofurano (THF), 36,46g de limaduras de magnesio y 1g  
5 de cloruro mercúrico. Sobre esta mezcla a reflujo, se  
gotean durante 15 minutos 10,9g de bromuro de etilo di-  
suelto 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  
10 p-isobutilacetofenona y 114g de clorometil-etil-éter,  
manteniendo la temperatura entre 0° y 5° C. Finalizada  
la adición, se mantiene la reacción durante 6 horas a la  
misma temperatura. Finalmente, se descompone el complejo  
añadiendo a la masa de reacción 134g de cloruro amónico  
15 disueltos en 400 ml de agua. Se decanta la fase orgánica,  
se evapora el solvente a vacío y al aceite obtenido se le  
añaden 340g de ácido fórmico. Se lleva dos horas a reflu-  
jo, se separa la fase orgánica se lava con agua y con so-  
lución de bicarbonato y se seca, por ejemplo, sobre sul-  
20 fato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío y  
se destila el crudo resultante (90-94° C a 2mm de Hg.).  
Se obtienen 170g de  $\alpha$ -(4'-isobutilfenil) propionaldehi-  
do (rendimiento = 89,4%).

Fase 2ª: Oxidación de aldehído obtenido a ácido.

25 En un reactor apropiado se colocan 190g de  $\alpha$ -(4'-iso-  
butilfenil) propionaldehído, obtenido según se acaba de  
indicar; se añaden 960g de agua y 101g de ácido sulfámico.  
En el transcurso de 2 horas se gotean 386g de una disolu-

ción 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<sup>o</sup> C., cuyas características físico-químicas, análisis elemental y espectros IR y RNM corresponden a las del ácido  $\alpha$ -(4'-isobutilfenil)propiónico.

El producto de partida de la fase primera (4-isobutilacetofenona), puede obtenerse como sigue: En un reactor se 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<sup>o</sup> y 20<sup>o</sup> C, se añaden 228,8g 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<sup>o</sup> C a 0,8 mm de Hg) obteniéndose 324g de 4-isobutilacetofenona (R = 92%).

Rendimiento global del proceso:

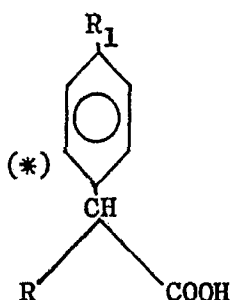
62/63 % (a partir de isobutilbenceno)

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  $\alpha$ -(4'-alquilfe-  
nil) acéticos o propiónicos:



Ejemplo	-R	-R <sub>1</sub>	Producto obtenido	p.f.	Rendi- miento	(%)
5	2	-H	-CH <sub>2</sub> -CH CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-iso- butilfenil) acético	85/87°	71%
	3	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-etil- fenil) acético	92/94°	72%
10	4	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-etil- fenil) propiónico	35/37°	67%
	5	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-propil- fenil) propiónico	39/40°	69%
15	6	-CH <sub>3</sub>	-CH CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-iso- propil-fenil) pro- piónico	67/69°	68%
	7	-CH <sub>3</sub>	-CH CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-secbu- til propiónico	49/51°	69%
20	8	-CH <sub>3</sub>	-CH CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	ácido $\alpha$ -(4'-iso- pencil-fenil) pro- piónico	(Eb. 64° a 0,002 mm.)	66%

(%) a partir del oxocompuesto (IV)

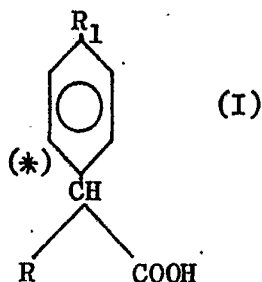
En la ejecución práctica del objeto de la presente  
patente de invención podrán variar todos cuantos detalles  
no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

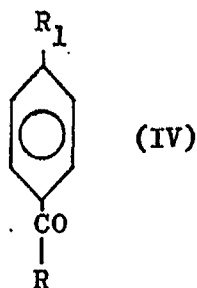
---

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

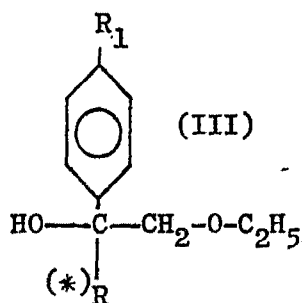
12.- Procedimiento para la síntesis de ácidos alfa-  
5 (4'-alquilfenil)alcanoicos correspondientes a la fórmula general:



donde R<sub>1</sub> representa un alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y R representa hidrógeno o metilo, caracterizado por se parte del  
10 correspondiente oxo-compuesto de fórmula general:

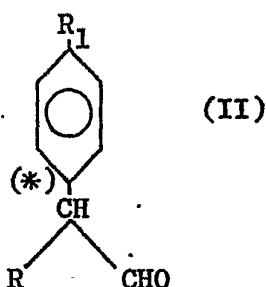


(donde R<sub>1</sub> y R tienen el significado indicado) y se somete a las dos siguientes fases operatorias: a) reacción  
con clorometil-etil-éter en presencia de un haluro de  
15 alquilmagnesio (por ejemplo, bromuro de etilmagnesio) para formar el intermedio:



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

5



10 efectuándose esta reacción en un medio diluyente constituido por tetrahidrofurano y operando a baja temperatura (preferentemente entre 0° y 5° C), y b) oxidación del aldehido (II) a temperatura ambiente para obtener el producto final (I) utilizando como oxidante clorito sódico en presencia de ácido sulfámico en medio acuoso, pudiéndose proceder, si es conveniente, a desdoblar en sus isómeros ópticos (utilizando los procedimientos conocidos) las mezclas racémicas de los productos obtenidos (R = CH<sub>3</sub>) o bien se efectúa una síntesis ópticamente dirigida a partir de productos (III) ópticamente activos.

15

2º.- "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ACIDOS  
ALFA-(4'-ALQUILFENIL) ALCANOICOS".

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

5

Madrid, 15 SET. 1977

RICORVI, S.A.

p.a.

PEDRO SUGRAÑES MOLINE

P. D.

  
Edo. Enrique de Verdoncos