

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

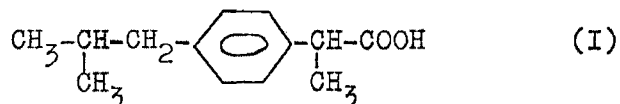
20 JUL 1978

464905  
10 ES 11 NUMERO 12 A1  
21 464905  
22 FECHA DE PRESENTACION el 9 de agosto de 1978  
-9 DIC 1978  
Concedido el Registro de acuerdo con las disposiciones que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C // A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
54 TITULO DE LA INVENCION "Nuevo procedimiento para la síntesis del ácido 2-(4'-isobutilfenil) propiónico".								
71 SOLICITANTE (S) RICORVI, S.A.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE BARCELONA, C/. Llusaá, 28								
72 INVENTOR (ES) D. Francisco Xavier Vila-Pahi, D. Federico Abello Riera y D. Josep A. Canicio Chimeno								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. Pedro Sugrañes Moliné, Ag. Of. de la Prop. Ind., Barcelona, C/. Provenza, 304								

## MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento que permite la obtención a escala industrial del ácido 2-(4'-isobutilfenil) propiónico, cuya fórmula de estructura es:



Este producto posee interesantes aplicaciones en terapéutica, como analgésico y anti-inflamatorio.

Se conocen varios procedimientos de síntesis de esta sustancia, todos ellos de indudable interés teórico pero comportando algunas dificultades de tipo práctico. Tales dificultades se concretan fundamentalmente en los siguientes puntos:

a) Utilización de productos de partida difícilmente asequibles.

b) Utilización de reactivos cuya manipulación presenta dificultades.

c) Obtención de bajos rendimientos en una o más fases del proceso.

5 El nuevo procedimiento, desarrollado en los laboratorios de investigación de la peticionaria, logra superar todas las dificultades enumeradas y se caracteriza por partir de un producto fácilmente asequible, el 4'-isobutilfenil-acetonitrilo (II) que, en una  
10 primera fase del procedimiento, se alcohoxicarbonila de forma prácticamente cuantitativa transformándose en un 2-(4'-isobutilfenil)cianacetato de alcohol (III), producto que, sin necesidad de aislamiento, se metila, también de forma prácticamente cuantitativa, para obtener el intermedio 2,2-metil-(4'-isobutilfenil)cianacetato de alcohol (IV) con un rendimiento global del  
15 orden del 80%.

En una segunda fase del procedimiento, se somete a hidrólisis el intermedio obtenido. Dada su  
20 naturaleza malónica, la hidrólisis transcurre con descarboxilación simultánea, obteniéndose el producto deseado (I).

La primera fase de alcoxicarbonilación se lleva a cabo satisfactoriamente mediante carbonato de

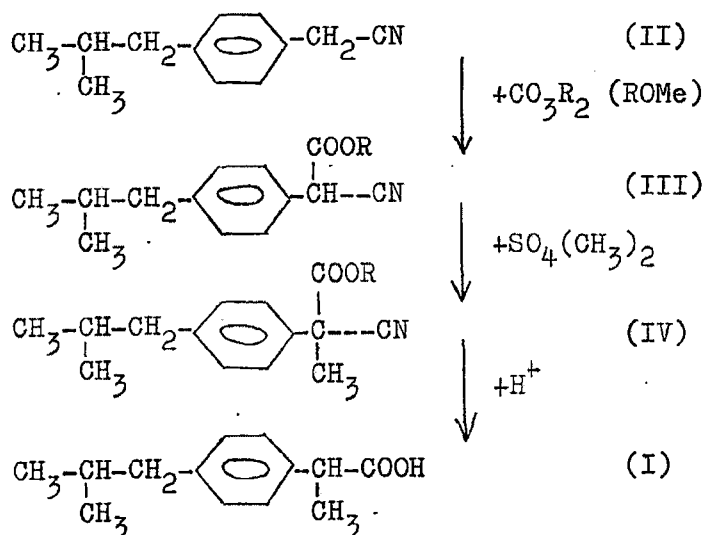
alcohilo (preferentemente carbonato de metilo) en presencia de un catalizador alcalino tal como un alcoholato alcalino (preferentemente metóxido sódico). Como disolvente resulta especialmente adecuado el tolueno.

5 La metilación subsiguiente se lleva a cabo directamente mediante sulfato de metilo en el propio medio toluénico.

La segunda fase (hidrólisis con descarboxilación) se conduce en medio ácido, preferentemente en medio acético-clorhídrico, a la temperatura de reflujo.

10

El esquema de reacción es el siguiente:



(R = Alcohilo, preferentemente metilo; Me = metal alcalino)

Se expone a continuación un ejemplo manipulativo, pero no limitativo, del objeto de la presente Patente de Invención.

5 Obtención del ácido 2-(4'-isobutilfenil)propiónico.-

Fase primera.- Obtención del 2,2-metil-(4'-isobutilfenil)cianacetato de metilo. (IV)

En un reactor de 2 litros, se colocan 850 ml de tolueno y 48,6 g de metóxido sódico. Se calienta a  
10 70-80° C, se coloca un refrigerante en posición de destilación y se añade una mezcla de 202,7 g de carbonato de dimetilo y 130 g de 4-isobutilfenil acetonitrilo. Durante la adición se va destilando metanol hasta que la temperatura del destilado sea 100° C. Se enfría a  
15 70° C. y se añaden 113,4 g de sulfato de dimetilo. Se deja media hora en agitación, se añaden 500 ml de agua y se decanta la fase acuosa.

La fase orgánica se lleva a sequedad y el  
crudo obtenido se destila a 140° C. y 3 mm Hg de presión,  
20 obteniéndose 147,6 g de producto (rendimiento: 80%)

Espectro IR: Tensiones C-H a 2960, 2875  $\text{cm}^{-1}$ ; tensión C≡N a 2245  $\text{cm}^{-1}$ ; tensión C=O del éster a 1755 $^{-1}$ ; otras bandas importantes a 1510, 1460, 1250, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN en  $Cl_4C$ ;  $\delta$  ppm : 7,3 (4H) protones aromáticos; 3,75 (3H) singulete del metilo éster; 2,5(2H) doblete del metileno isobutilo; 1,9 (3H) singulete del metilo en posición 2; 1,5 (1H) multiplete metino en grupo isobutilo; 0,95 (6H) doblete de los metilos del grupo isobutilo.

El 2-(4'-isobutilfenil)cianacetato de metilo (III), producto intermedio en la obtención del 2,2-metil-(4'-isobutilfenil) cianacetato de metilo (IV), se ha aislado y tiene las siguientes características:

Espectro IR: Tensiones C-H a 2960, 2875  $cm^{-1}$ ; tensión C≡N a 2260  $cm^{-1}$ ; tensión C=O a 1755  $cm^{-1}$ ; otras bandas importantes a 1435, 1260, 1235, 1215  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN en  $Cl_4C$ ;  $\delta$  ppm : 7,3 (4H) protones aromáticos; 4,6 (1H) singulete del protón malónico; 3,75 (3H) singulete del metilo éster; 2,5 (2H) doblete del metileno isobutilo; 1,5 (1H) multiplete metino en grupo isobutilo; 0,95 (6H) doblete de los metilos del grupo isobutilo.

Fase segunda.- Obtención del ácido 2-(4'-isobutilfenil)propiónico. (I)

En un reactor de 2 litros se colocan 129 g de 2,2-metil-(4'-isobutilfenil) cianacetato de metilo,

480 ml de ácido acético y 480 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se eleva la temperatura hasta reflujo en tres horas y se mantiene el reflujo ocho horas. Se enfría, se añade agua y tolueno, se decanta la fase acuosa y de la fase orgánica se extrae el ácido (I) con hidróxido sódico 1N. La solución básica del ácido se lleva a pH ácido con ácido clorhídrico, precipitándose el producto que se recristaliza en hexano. Se obtiene 87,7 g (rendimiento: 82%).

10

Punto de fusión: 75-76° C.

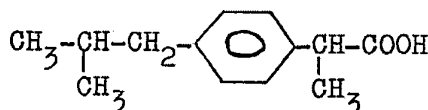
En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su esencialidad.

---

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente  
Patente de Invención:

1º.- Nuevo procedimiento para la síntesis  
5 del ácido 2-(4'-isobutilfenil)propiónico, cuya fórmula de estructura es



caracterizado por partir del 4'-isobutilfenil-aceto  
nitrilo cuyo metileno contiguo el grupo nitrilo se  
10 alcohoxicarbonila mediante un carbonato de alcoholo  
(preferentemente carbonato de metilo) en presencia de  
un alcoholato alcalino (preferentemente metóxido sódico),  
para obtener un 2-(4'-isobutilfenil)cianacetato de  
alcoholo (preferentemente 2-(4'-isobutilfenil)cianace-  
15 tato de metilo), producto que, sin necesidad de ais-  
lamiento, se metila directamente con sulfato de dimetilo  
para dar un 2,2-metil-(4'-isobutilfenil)cianacetato de

16

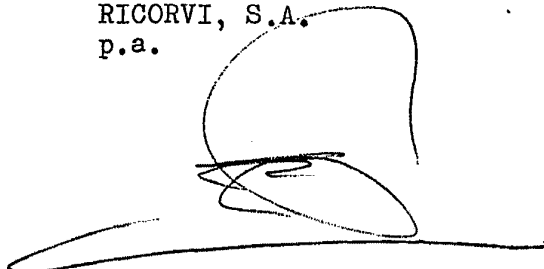
alcoholo (preferentemente 2,2-metil-(4'-isobutilfenil)  
cianacetato de metilo, producto que por hidrólisis  
ácida (preferentemente en medio acético-clorhídrico) se  
transforma en el deseado ácido 2-(4'-isobutilfenil)  
5 propiónico, puesto que la naturaleza malónica de su  
precursor hace que la hidrólisis transcurra con des-  
carboxilación simultánea.

2º.- NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS  
DEL ACIDO 2-(4'-ISOBUTILFENIL)PROPIÓNICO.

10

Madrid, 9 de diciembre de 1977

RICORVI, S.A.  
p.a.



6