



ES 476095 A1
FECHA DE PRESENTACION
18 DIC. 1978

(Ref.: 340)

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

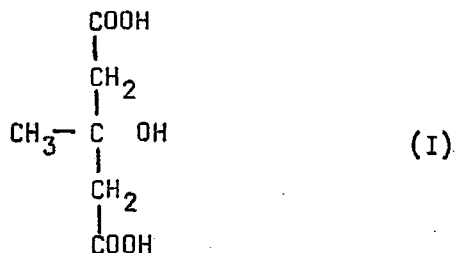
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 30882-A/77			32 FECHA 19 Diciembre 1977			33 PAIS Italia		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 3-HIDROXI-3-METILGLUTARICO"								
51 SOLICITANTE (S) AUSONIA FARMACEUTICI, S.r.l.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE POMEZIA (Roma)								
72 INVENTOR (ES) LEONARDO DE VINCENTIIS								
73 TITULAR (ES) AUSONIA FARMACEUTICI, S.r.l.								
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.								

**POOR
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento tiene por objeto un procedimiento para la preparación del ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, de fórmula (I)

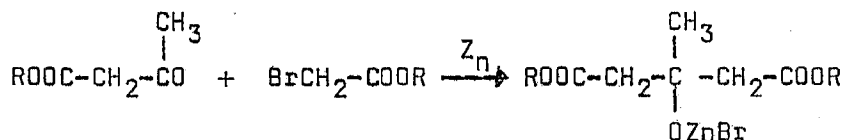
5.



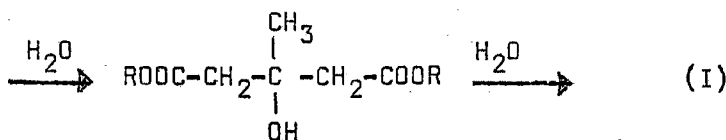
10. conocido en terapia por sus interesantes propiedades hipolipidémicas.

El compuesto (I) se ha obtenido hasta ahora según los métodos que se exponen a continuación:

15. a) mediante síntesis de Reformatzky de bromoacetato de etilo y acetoacetato de etilo, seguida de hidrólisis (J. Am. Chem. Soc. 1975, 2377 - 2379), según el esquema:



20.

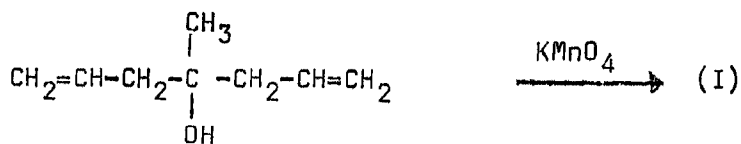


25.

El procedimiento discurre con rendimientos más que mediocres (alrededor del 15%) y comporta un paso particularmente difícil de controlar, y por tanto bastante peligroso a escala industrial, o sea la propia reacción de Reformatzky.

b) oxidación del 4-metil-1,6-heptadienol-4 (metil-dialilcarbinol) (II) mediante permanganato potásico (J. Prakt.

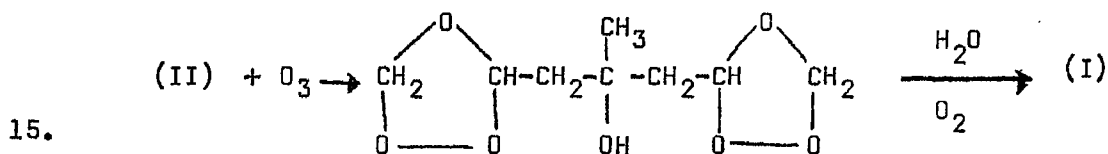
Chem. 23, 276 (1981)), según el esquema:



5. (II)

En realidad, operando según el artículo citado se obtiene una mezcla oleoso-alquitranosa, solamente en parte de carácter ácido, de la que el compuesto (I) no es siquiera aislable.

10. c) oxidación del 4-metil-1,6-heptadienol-4 (II) antes citado mediante ozono (Bioch. Preparation, 6, 25 (1958)), según el esquema:



20. El procedimiento discurre con rendimientos satisfactorios, pero es obvio que, como todas las ozonólisis, no es factible a escala industrial si no es con costosísimas instalaciones gobernadas a distancia, alojadas en casamata aislada, dada la extrema peligrosidad del di-ozonuro intermedio y la toxicidad del ozono como tal.

25. Se ha descubierto ahora que el ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico es fácilmente obtenible y con buenos rendimientos, mediante el empleo de reactivos no peligrosos, sometiendo el 4-metil-1,6-heptadienol-4 (II) a oxidación con catalizador de interfase. Es sorprendente que esta reacción pueda efectuarse simplemente con permanganato potásico, o sea con el mismo oxidante que, utilizado según el citado procedimiento b), conduce a resultados desastrosos.

Según el invento la oxidación de (II a (I) se efectúa en fase heterogénea, por ejemplo hidrocarburo aromático/agua, utilizando un catalizador constituido por una sal de amonio o de fosfonio cuaternario. Se ha encontrado apto, por ejemplo, como disolvente aromático, el benceno; como catalizador el cloruro o el bromuro de cetil-trimetilamonio. La reacción se lleva a cabo bajo intensa agitación, a temperatura de 30-70°C, apropiadamente de 50-60°C.

El ejemplo que sigue tiene por objeto ilustrar el procedimiento del invento.

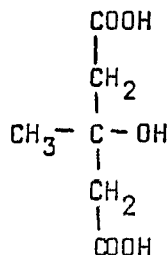
EJEMPLO

A 12,6 g de dialil-metil-carbinol disuelto en 50 cc de benceno se adiciona 1 g de bromuro de cetil-trimetilamonio y 50 cc de H₂O. Se calienta la mezcla a 55°C y se emulsiona con un motor eléctrico provisto de agitador de hélice. Se adiciona, gota a gota, una mezcla formada por 150 g de KMnO₄ disueltos en 1000 cc de agua. Se prosigue el calentamiento durante 3 horas. Se deja enfriar, se extrae con 2x250 cc de benceno, se acidifica la fase acuosa, se extrae con 5x200 cc de éter etílico, se seca la fase orgánica y se evapora al baño de maría. Se obtiene un residuo blanco-amari-llento que se recristaliza en acetona, lo que da un producto blanco cristalino con punto de fusión 109-110°C. Rendimiento del 78%. El producto es unitario a la cromatografía de capa delgada, y su característica analítica y espectroscópica coincide con la prevista.

REIVINDICACIONES

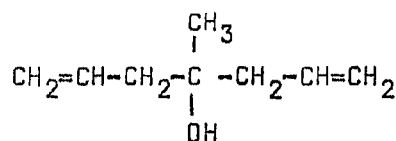
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Procedimiento para la preparación del ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, de la fórmula (I)



10.

caracterizado porque se somete el 4-metil-1,6-heptadienol-4 (II)



15.

(II)

a oxidación con catalizadores de interfase.

20. 2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se opera en ambiente bencénico-acuoso.

3. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como oxidante se utiliza permanganato potásico.

25. 4. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque como catalizador se utiliza un halogenuro de cetil-trimetilamonio.

5. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se opera a temperatu-

ra comprendida entre 30 y 70°C, de preferencia entre 50 y 60°C.

6. Procedimiento, para la preparación del ácido 3-hidroxi-3-metilglutámico.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 DIC. 1978

p.a.

JAIME ISERN

p. p.



Firmado: JESÚS PICAZO