

278.067

-1-



278067

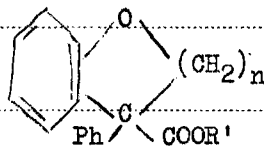
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por METODO DE PREPARA-

CION DE COMPUESTOS DE FORMULA:



a favor de

ABBOTT LABORATORIES

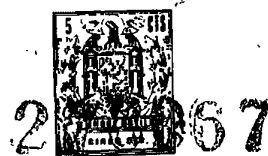
domiciliado en 14 th Street & Sheridan Road, NORTH

CHICAGO (Illinois), EE.UU.

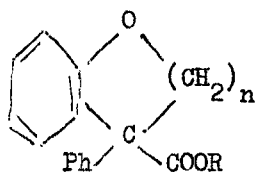
PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense no. 115.606 del 8 Junio 1961.

INVENTORES: Harold Elmer Zaugg, Robert William De Net,
y Raymond John Michaels, Jr.
(norteamericanos)

//1a//



Esta invención se relaciona con 1-benzoxacicloalcanos de fórmula



10 y con métodos para su preparación. En esta y sucesivas fórmulas, Ph representa fenilo, n es 1, 2 ó 3 y R es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo. Estos nuevos compuestos son sólidos cristalinos o líquidos incoloros. Los compuestos en los que R es hidrógeno son útiles como productos intermedios de la penicilina sintética. Así, cuando tales compuestos se convierten en los cloruros y reaccionan con el ácido 6-aminopenicilánico, los resultantes compuestos penicilínicos son activos contra la raza de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina G. Los compuestos en los que R es alquilo inferior son útiles como productos intermedios para la preparación de los compuestos en los que R es hidrógeno. Además, los compuestos de la presente invención en los que R es hidrógeno son importantes productos intermedios en la preparación de los correspondientes aminoésteres. En tal uso, los ácidos son refluídos con cloruro de tionilo para obtener los cloruros de carboxililo que reaccionan seguidamente con un alcohol amínico, como por ejemplo el beta-dietilaminocetanol, para obtener los correspondientes ésteres aminos que son útiles como anestésicos y antiespasmódicos.

25 En la preparación de los compuestos en los que R es alquilo inferior, se reaccionan proporciones equimoleculares de un metal alcalino (preferiblemente sodio o potasio), 3-fenil-2-benzofuranona y un dihaloalcano de fórmula X-(CH₂)_n-X, en la que cada X es cloro o bromo, solas o en un disolvente orgánico inerte tal como benceno o dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y la de reflujo de la mezcla de reacción, para obtener el producto intermedio 3-haloalquil-3-fenil-2-benzofuranona, que si se desea se aísla como un sólido cristalino de

30


278067

manera convencional. Luego se reacciona el producto intermedio con una proporción equimolecular de un alcóxido metálico alcalino de fórmula MOR en la que M es un metal alcalino (preferiblemente sodio) a una temperatura entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción, en un disolvente adecuado, preferiblemente el alcohol a partir del cual se prepara el alcóxido metálico alcalino. Seguidamente se aíslan los ésteres deseados separando el disolvente, tratando el residuo con agua y éter, separando la capa de éter, evaporando el éter y destilando o cristalizando el residuo. Si se desea, los compuestos en los que R es metilo o etilo pueden prepararse sin aislar el producto intermedio, refluendo una proporción molecular cada 3-fenil-2-benzofuranona y un dihalometano o dihaloetano con dos proporciones moleculares de un alcóxido metálico alcalino, seguido de destilación de la mezcla de reacción y subsiguiente cristalización del destilado a partir de un disolvente orgánico.

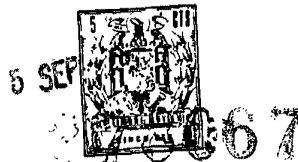
Los compuestos en los que R es hidrógeno son fácilmente preparados mediante la reacción de los anteriores ésteres alquílicos inferiores ó 3-haloalquil-3-fenil-2-benzofuranonas con un hidróxido metálico alcalino (preferiblemente hidróxido sódico) en un medio alcohólico o acuoso, a una temperatura entre 23°C y la de reflujo de la mezcla de reacción. Cuando se completa la reacción, se acidifica la mezcla para precipitar el deseado producto, que es subsiguientemente cristalizado a partir de un adecuado disolvente orgánico.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no han de considerarse como limitativos de la misma.

Ejemplo 1

Operación 1

A una suspensión agitada de 14,4 g (0,3 molécula-gramo) de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite mineral) en 50 ml de 1,2-diretoxietano seco, se añadió a gotas durante un período de una hora



una solución de 63 g (0,3 molécula-gramo) de 3-fenil-2-benzofuranona en 175 ml de 1,2-dimetoxi-etano. La temperatura ascendió espontáneamente a 65°C durante la adición. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente durante dos horas, se añadieron en una porción 52,2 g (0,3 molécula-gramo) de dibromometano. Luego se agitó la solución y se reflujo durante 21 horas. El precipitado de bromuro sódico que se formó fue separado por filtración y se concentró el filtrado hasta su secamiento bajo reducida presión. El residuo seco fue reoristalizado a partir de etanol para obtener la 3-bromometil-3-fenil-2-benzofuranona intermedia como sólido incoloro fundente a 129-130° C, que tras su análisis resultó contener un 26,18% de bromo, frente al valor calculado de un 26,36%.

Operación 2

A una suspensión agitada de 21,2 g (0,07 molécula-gramo) de 3-bromo-metil-3-fenil-2-benzofuranona en 100 ml de metanol seco, se añadió a gotas a la temperatura ambiente y durante un período de 15 minutos, una solución de metóxido sódico previamente preparada por la adición de 1,6 g de sodio a 50 ml de metanol seco. Después de reposar durante la noche, se separó el disolvente de la mezcla de reacción bajo reducida presión. Se trató el residuo con 50 ml de agua y se tomó la capa insoluble en éter, secándose sobre sulfato magnésico anhidro. La filtración, separación del éter por evaporación y destilación del residuo, dieron 12,4 g (70%) del deseado 3-fenil-2,3-dihidro-3-benzofuranocarboxilato de metilo, hirviente a 147° C a 1,2 mm $n_D^{25} = 1,5755$; p.f. = 43-49°C.

Ejemplo 2

Se preparó el derivado sódico de 21 g (0,1 molécula-gramo) de 3-fenil-2-benzofuranona como queda descrito en el Ejemplo 1 usando 0,11 molécula-gramo de hidruro sódico y 75 ml de dimetilformamida seca como disolvente. Se mantuvo la temperatura por debajo de 45°C durante la -



278067

reacción. A la solución agitada del derivado sódico se añadieron 11 g (0,11 molécula-gramo) de 1,2-dicloroetano. Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, se calentó la mezcla sobre el baño de vapor de agua durante 16 horas. Luego se elaboró la mezcla de reacción como se describe en la operación 1 del Ejemplo 1 para obtener -
5 la 3-(beta-cloroetil)-3-fenil-2-benzofuranona intermedia en forma de sólido cristalino que, al recrystalizarse a partir de etanol, fundió a 72-74° C.

La reacción de proporciones equimoleculares del citado producto intermedio con etóxido sódico en etanol como se describe en la operación 2 del Ejemplo 1, tuvo por resultado la formación de 4-fenil-4-cromancarboxilato de etilo, que hirvió a 175-178° C a 2,5 mm; $n_D^{25} = 1,5730$.

Ejemplo 3

15 Empleando una cantidad equivalente de 1,2-dibromoetano en lugar del 1,2-dicloroetano en el Ejemplo 2, se obtuvo la correspondiente 3-(beta-bromoetil)-3-fenil-2-benzofuranona intermedia en forma de sólido cristalino que, tras su recrystalización a partir de etanol, fundió a 75-76° C. La reacción de proporciones equimoleculares de este producto intermedio y metóxido sódico en metanol seco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Operación 2 del Ejemplo 1, tuvo por resultado
20 la formación de 4-fenil-4-cromancarboxilato de metilo, que hirvió a 16C-163° C a 1,4 mm; $n_D^{26} = 1,5833$.

Ejemplo 4

25 Se enfrió en un baño de hielo una solución del derivado sódico de 3-fenil-2-benzofuranona (52,5 g, 0,25 molécula-gramo) en 200 ml de dimetilformamida preparada como se describe en el Ejemplo 1, y se trató con 55 g (0,27 molécula-gramo) de 1,3-dibromopropano en una porción. Se agitó la mezcla a 0-5° C durante 40 horas y seguidamente se elaboró como se describe en la Operación 1 del Ejemplo 1 para obtener la 3-
30 (gamma-bromopropil)-3-fenil-2-benzofuranona intermedia, en forma de -



278007

sólido cristalino fundente a 94-95°C. Bromo (calculado) = 24,15%;
Bromo (observado) = 23,92%.

A una solución preparada con 25,5 g (1,1 molécula-gramo) de sodio y 3 litros de metanol seco, se añadieron 267 g (1,1 molécula-gramo) del producto intermedio anteriormente preparado. Después de agitar a la temperatura ambiente durante una hora, empezó a precipitar bromuro sódico. Se agitó la mezcla durante varias horas a la temperatura ambiente y se separó el disolvente por destilación bajo reducida presión. Se añadió agua al residuo sólido y se agitó la mezcla durante dos horas a la temperatura ambiente. El deseado 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-carboxilato de metilo fue separado por filtración y, después de su recrystalización a partir de metanol, fundió a 110-111°C.

Ejemplo 5

Se preparó 3-(gamma-cloropropil)-3-fenil-2-benzofuranona por alquilación de 3-fenil-2-benzofuranona sódica con 1-bromo-3-cloropropano en benceno refluente, de acuerdo con el método de Weston y Brownell, J.A.C.S. 74, 653 (1952). Se agitó y refluó durante varias horas una solución de 14,3 g (0,05 molécula-gramo) de este producto intermedio en 200 ml de etanol conteniendo 1,2 g de sodio. Se separó el disolvente bajo reducida presión y se recogió el residuo en una mezcla de agua y éter. La capa de éter fue separada, secada sobre sulfato magnésico anhidro, separado el éter por destilación y destilado al residuo. La fracción hirviente a 190-200°C a 1,5 mm fue triturada con una solución al 10%, fría, de hidróxido potásico en etanol al 95%. El sólido que se formó fue separado por filtración y recrystalizado a partir de etanol, produciendo el deseado 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-carboxilato de etilo, fundente a 100-101°C.

Ejemplo 6

Sustituyendo el metóxido sódico en la Operación 2 del Ejemplo 1 por un equivalente de etóxido sódico en etanol, se obtuvo el deseado 3-fenil-2,3-dihidro-3-benzofurancarboxilato etílico en forma de sólido



273067

crystalino, fundente a 73-75°C.

Ejemplo 7

Síntesis directa de ésteres a partir de 3-fenil-2-benzofuranona

(a) A una solución agitada de etóxido sódico preparada a partir de 5,1 g de sodio en 100 ml de etanol, se añadió en una porción - una solución de 21 g (0,1 molécula-gramo) de 3-fenil-2-benzofuranona en 100 ml de etanol. Después de refluir durante 1 hora, se trató la solución con 14,3 g (0,1 molécula-gramo) de bromoclorometano en una porción y se reflujo con agitación durante 18 horas más. El deseado 3-fenil-2,3-dihidro-3-benzofurancarboxilato etílico fue aislado de la manera habitual por destilación, seguida de cristalización. P.f. = 73-75°C.

(b) Se obtuvo 4-fenil-4-cromancarboxilato de etilo cuando se empleó 1,2-dibromometano ó 1-bromo-2-cloroetano en lugar del bromoclorometano en el anterior procedimiento.

(c) Se obtuvo fácilmente 4-fenil-4-cromancarboxilato metílico, hirviendo a 171-176°C, a 2,4 mm, con el empleo de metóxido sódico en metanol y 1-bromo-²-cloroetano como agente alquilador en el procedimiento anteriormente descrito.

Ejemplo 8

Síntesis de ácidos a partir de ésteres

(a) Se reflujo durante 20 horas una solución de 6,2 g (0,023 molécula-gramo) de 3-fenil-2,3-dihidro-3-benzofurancarboxilato etílico (preparado en el Ejemplo 6) en 50 ml de KOH al 10% en metanol. Luego se separó el metanol por destilación y se sustituyó por 50 ml de agua. Se acidificó la solución acuosa con ClH diluido y el aceite que se formó fue recogido en éter y secado sobre sulfato magnésico anhidro. La filtración y separación del éter por destilación dio un residuo que solidificó al triturarse con pentano. Después del filtrado, secado y recristalización del sólido a partir de bencenoexano, se obtuvo el deseado ácido 3-fenil-2,3-dihidro-3-benzofurancarboxílico en forma de - cristales blancos que fundieron a 124-125°C.



78057

(b) Se preparó ácido 4-fenil-4-cromancarboxílico, fundente a 151-152° C, mediante hidrólisis y acidificación del correspondiente 4-fenil-4-cromancarboxilato metílico (preparado en el Ejemplo 3) de acuerdo con el anterior procedimiento.

5 (c) Se obtuvo ácido 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-carboxílico, fundente a 183-184° C, refluendo 62 g (0,22 molécula-gramo) de 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-carboxilato metílico (preparado en el Ejemplo 4) en 500 ml de una solución al 10% de KOH en etanol al 95% durante 16 horas, seguido de aislamiento en la manera
10 habitual anteriormente descrita.

Ejemplo 9

Síntesis de ácidos a partir de bromuros

(a) A una solución de 2 g (0,05 molécula-gramo) de HONa en 30 ml de agua, se añadieron 6,1 g (0,02 molécula-gramo) de 3-brometil-3-fenil-2-benzofuranona en polvo (preparada en el Ejemplo 1). Se agitó la mezcla y se calentó sobre el baño de vapor de agua durante 1,5
15 horas. El tratamiento de la solución acuosa con ClH precipitó el deseado ácido 3-fenil-2,3-dihidro-3-benzofurancarboxílico que, después de su recristalización a partir de una mezcla de benceno-exano, fundió a
20 124-125°C.

(b) Se obtuvo ácido 4-fenil-4-cromancarboxílico mediante tratamiento de 6,3 g (0,02 molécula-gramo) de 3-(beta-bromoetil)-3-fenil-2-benzofuranona (preparada en el Ejemplo 3) con HONa acuoso y subsiguiente acidificación de acuerdo con el procedimiento anterior. Después de
25 su recristalización a partir de ciclohexano, el producto fundió a 146-149°C.

(c) Se agitó a la temperatura ambiente durante dos semanas - en 200 ml de agua conteniendo 2,4 g (0,06 molécula-gramo) de HONa, 9,9 g (0,03 molécula-gramo) de 3-(gamma-bromopropil)-3-fenil-2-benzofuranona en polvo, preparada como se describe en el Ejemplo 4. Tras la acidificación de la mezcla de reacción con ClH normal, precipitó un aceite
30 que fue aislado mediante extracción con éter y cristalizado para obtener



278067

278067

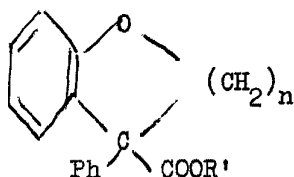
el deseado ácido 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-carboxílico fundente a 181-183°C.

La 3-fenil-2-benzofuranona empleada como material de partida en la presente invención fue preparada de acuerdo con el método descrito en Ber., 28, 989 (1895)

En forma similar a la descrita en los Ejemplos 1 a 6, los compuestos en los que R es propilo o butilo en la fórmula general pueden prepararse mediante la reacción de la adecuada 3-fenil-2-benzofuranona con un alcóxido metálico alcalino de fórmula MOR, en la que R es propilo o butilo.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de compuestos de fórmula



en la que Ph es fenilo, n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3, y R' es alquilo inferior, que comprende la reacción de proporciones equimoleculares de una 3-fenil-2-benzofuranona metálica alcalina y un dihaloalcano de fórmula $X-(CH_2)_n-X$, en la que cada X es halógeno consistente en cloro y bromo, y n es un número entero como queda definido, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura entre 0°C y la de reflujo de la mezcla de reacción, para obtener la 3-haloalquil-3-fenil-2-benzofuranona intermedia, que es seguidamente puesta en reacción con una cantidad equivalente de un alcóxido metálico alcalino, a una temperatura entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción, y el aislamiento del resultante producto.

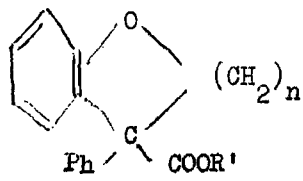
2. Método de preparación de 4-fenil-4-cromancarboxilato etílico, que comprende el calentamiento a unos 50° C de proporciones equimoleculares de 3-fenil-2-benzofuranona sódica y 1,2-dicloroetano y la ulterior reacción de la 3-(beta-cloroetil)-3-fenil-2-benzofuranona inter-



278.57

media así formada con una cantidad equivalente de etóxido sódico en -
etanol a la temperatura ambiente, y el aislamiento del producto resul-
tante.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de re-
caer la Patente de Invención que se solicita: "METODO DE PREPARACION
DE COMPUESTOS DE FORMULA



Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria
que consta de diez páginas escritas a máquina.

Madrid, 7 Junio 1.962

ALFONSO UNGRIA
P.P.