

mc/

Caso 7951



282613

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento de obtención de compuestos de naftaleno "

-----:oOo:-----

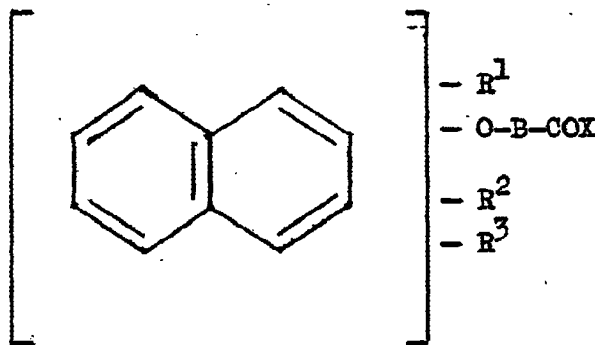
Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a compuestos de (α -alquilidenacil)-naftaleno en los que el anillo de naftaleno está además ligado a un ácido orgánico carboxílico por medio de



un átomo divalente del grupo VI-A de la tabla periódica, con un peso atómico menor de 33, y el citado anillo de naftaleno puede tener por lo menos otro substituto más. El invento comprende también las sales, los ésteres y las amidas de esos compuestos, Más concretamente, el invento concierne a compuestos de (α -alquilidenacil)-naftaleno en los que el citado ácido orgánico carboxílico se ha elegido a partir de un ácido alcanoico o de un ácido carboxílico aromático con un anillo hexámero, como ácido benzoico o un ácido fenilalcanoico.

El invento atañe más especialmente a los (α -alquilidenacil)-naftiloxiderivados de ácidos monocarboxílicos en los que la fracción ácido monocarboxílico se deriva de un ácido alifático, alifaticoaromático o aromático-monocarboxílico. Estos compuestos se pueden representar por la siguiente fórmula de estructura:

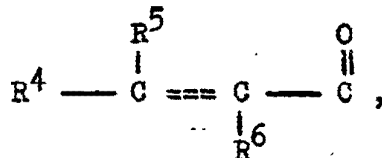


donde los radicales variables están ligados a uno de los anillos del naftaleno; R^1 y R^2 pueden ser radicales iguales o distintos, elegidos del grupo compuesto de hidrógeno, levialquilos con uno a cinco átomos de carbono y halógenos; R^3 es el radical α -alquilidenacilo, con preferencia de es-



282613

estructura



5 R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen respectivamente del grupo integrado por hidrógeno, halógenos o radicales halogenoides; hidroxilo; hidrocarburos levialifáticos o levialifáticooxílicos de cadena recta o ramificada, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos, en los cuales el grupo o los grupos substitutos pueden ser alquilo, alcoxilo, alquiltio, aralquiltio, arilmercaptoalquilo, alquilsulfonilo, amino, amino substituido; un grupo heterocíclico, en particular piperidilo, pirrolidilo, piperacinilo, morfolinilo y similares; 10 halógenos y halogenoides, carboxilo simple o substituido, ciano, hidroxilo, sulfhidrilo o nitro, y similares; y en los que el grupo alifático puede ir ligado al radical alquilidenacilo por medio de un heteroátomo, especialmente de oxígeno o azufre; 15 alicíclicos saturados o no saturados, y substituidos o no, como queda indicado para el grupo alifático; aril o ariloxilo, especialmente fenilo o fenoxilo, en los que la fracción fenilo puede ser no substituida o llevar ligado a uno o varios de sus carbonos un substituto elegido ventajosamente entre un levialquilo de cadena recta o ramificada, un levialcoxilo, un levialquiltio, hidroxilo o un halógeno o halogenoide; arilalquilo, como un grupo fenalquilo, no substituido o substituido, como antes; nitro o ciano; en los que R⁴ y R⁶ pueden ligarse entre sí para formar un anillo 20 de tres a seis carbonos; y en los que R⁵ puede ser además un 25

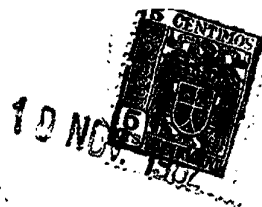
282613



grupo acilo; B es un grupo alifático bivalente, alifático, aromático o alifáticoaromático, con preferencia un grupo levialifático bivalente de cadena recta o ramificada, un fenillevialquilo o un fenilo no substituído o substituído con uno a cuatro grupos substitutos ligados a su núcleo, los cuales pueden ser iguales o diferentes, elegidos del grupo constituído por hidrógeno, halógenos o radicales halogenoides; grupos levialifáticos de cadena recta o ramificada, no substituídos o con substitutos que son ventajosamente grupos amino, amino substituído, alcóxilo, alquiltio, aralifático simple o substituído; grupos levialifático-oxi, no substituídos o con un substituto del grupo sugerido antes para el grupo alifático; en los que el grupo alifático-oxi es con preferencia un levialcoxilo simple o substituído, como carboxi-alcóxilo; radicales levialifático-tio correspondientes a los grupos levialifático-oxi ya mencionados; un alifático-sulfonilo, como alquilsulfonilo, arilsulfonilo; hidroxilo; nitro; amino; acilamino; alquilamino o dialquilamino, y los grupos dialquilamino en donde los alquilos están interligados para formar una estructura cíclica con el átomo de nitrógeno al que se unen; carboxilo; carbamoilo simple o N-substituído; arilo simple o substituído, o un grupo heterocíclico; y X es un grupo hidroxilo o sales de los ácidos resultantes, es decir, sales metálicas como las de sodio, potasio, calcio y similares de una aminosal; alcóxilo simple o substituído, por ejemplo, con un grupo dialifático-amino; un grupo amino que puede tener uno o dos substitutos en lugar del hidrógeno, y por ello la estructura



donde R^7 y R^8 son grupos alifáticos simples o substituídos,



o hidrógeno, o R^7 y R^8 pueden unirse para formar una estructura cíclica con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, formando un anillo heterómero con uno o más átomos desiguales.

5 En las definiciones que anteceden, los grupos halógenos y halogenoides representan cloro, bromo, yodo, flúor, halometilos, especialmente triclorometilo, trifluorometilo yanaálogos.

10 Los compuestos obtenidos según este invento, y en particular los de la estructura antes indicada, donde los radicales $-O-B-COX$ y $-R^3$ están ligados a las posiciones 1 y 4 del núcleo de naftaleno, sobre todo los compuestos donde los radicales $-O-CH_2COOH$ y $-R^3$ están ligados a las posiciones 1 y 4 respectivamente del núcleo de naftaleno, y
15 éste no se halla substituído o lleva un substituto monohalógeno o monolevialifático, particularmente en la posición 2 del núcleo de naftaleno, así como sus derivados o precursores que originen los α -alquilidenacilcompuestos según este invento al ser administrados, poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas, aumentando la cantidad de agua, sodio y cloruro casi en grado equivalente. Por ello son útiles en el tratamiento de muchas dolencias ocasionadas por una retención excesiva de electrólitos, especialmente sodio, cloro o sus iones, como en el tratamiento de la hipertensión, de edemás y de otras afecciones asociadas a la retención de electrólitos y líquidos. Muestran una actividad excepcionalmente buena los ácidos (α -alquilidenacil)-naftiloxiacéticos de los grupos preferidos antes citados, en los que la fracción α -alquilideno es
20 levialifática.
25
30



Estudios farmacológicos de los productos obtenidos según este invento demuestran que poseen la singular propiedad, entre los agentes diuréticos, de provocar la excreción de los electrólitos en cantidad de dos a cinco veces mayor que la eliminada con los diuréticos ya conocidos.

5

Así, mientras que cualquier diurético corriente alcanza el limen máximo de electrólito eliminable (que no se rebasa, y aún puede disminuir al aumentar la dosis del producto), los compuestos según este invento pueden provocar la expulsión de una cantidad dos a cinco y más veces mayor que dicho limen. Esto puede explicarse porque los ácidos naftiloxiacéticos según este invento no parecen producir un efecto salurético liminar, pues la respuesta a ellos aumenta a medida que la dosis se eleva hasta el máximo administrable.

10

15

Si bien una simple dosis de un compuesto de los obtenidos según este invento puede provocar la excreción de una cantidad muy grande de electrólitos, sobre todo si se utiliza la vía intravenosa, la actividad del producto disminuye rápidamente con el tiempo. Esto permite emplear estos productos para conseguir una eliminación manifiesta y muy rápida de electrólitos sin el riesgo de hacerla excesiva.

20

25

Los α -metilenaclinaftiloxiderivados de ácidos orgánicos carboxílicos, y especialmente los ácidos monocarboxílicos se preparan, según este invento, por lo general, a partir de un alifaticacilnaftol saturado. El acilnaftol se hace reaccionar con un α -haloéster, por ejemplo, con un haloacetato, y el éster acilnaftiloxiacético así obtenido se hidroliza, ventajosamente con un álcali, para formar el ácido acilnaftiloxiacético u otro acilnaftiloxiderivado que

30

82613

10M



5 interese de un ácido monocarboxílico, Luego, el grupo α -metileno se introduce en la fracción acilo del acilnaftiloxiderivado de ácido monocarboxílico así obtenido, convirtiendo la fracción ácido saturada en sal de una base de Mannich, mediante reacción con una sal de amina secundaria, como dile-
10 vialquilamina, o de amina cíclica, como piperidina, morfolina y similares, mejor en presencia de formaldehído o paraformaldehído. Por tratamiento de la sal de la base de Mannich con una base débil, como bicarbonato sódico, con calor o sin él, se obtiene el acilcompuesto no saturado que interesa.

15 Las sales de la base de Mannich preparadas por el procedimiento expuesto son productos nuevos y constituyen otro aspecto de este invento. Se ha comprobado que muchos de estos compuestos de Mannich poseen asimismo propiedades saluréticas y diuréticas.

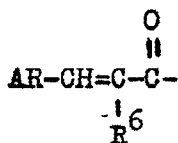
20 Cuando los acilnaftiloxiderivados saturados de un ácido monocarboxílico tienen dos grupos metilo y un hidrógeno ligados al carbono contiguo al grupo carbonilo de la función acilo, el grupo acilo no saturado se obtiene ventajosamente bromando el grupo acilo saturado y retirando luego bromuro de hidrógeno, con lo que se introduce un doble enlace, mediante tratamiento con deshidrohalogenantes tales como acetato o fluoruro de plata en benceno, o bien con cloruro de litio en dimetilformamida, o similares. Si en el ci-
25 tado material de partida se reemplaza uno de los grupos metilo por etilo o un alquilo superior, se producirá insaturación principalmente entre ese grupo alquilo superior y el carbono en alfa respecto a la función carbonilo. Si cada uno de los grupos metilo del citado compuesto saturado de ácido acilnaftiloximonocarboxílico se reemplaza por un grupo alquilo
30

282613

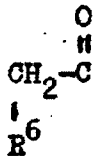


más pesado, se producirá insaturación principalmente entre el carbono en alfa y el grupo alquilo de mayor número de átomos de carbono.

5 Si se desea preparar compuestos con un grupo acilo no saturado, del tipo



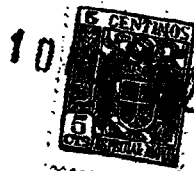
10 donde AR es un arilo simple o sustituido (o sea fenilo), y R⁶ hidrógeno o un grupo del tipo antes incluido en la definición de R⁶, estos compuestos se preparan con preferencia condensando benzaldehído, por ejemplo, en un medio alcalino, con el acilnaftiloxiderivado saturado de un ácido monocarboxílico, o sea, de uno que contenga el grupo acilo saturado



y tratando luego la mixtura alcalina de reacción con ácido, para separar el producto no saturado.

15 En la bibliografía se han descrito muchos acilnaftol-compuestos saturados, y otros muchos nuevos se pueden preparar por uno cualquiera de los métodos descritos en la bibliografía para obtener compuestos con grupos acilo similares ligados al núcleo de naftol. El acilnaftol saturado puede prepararse, por ejemplo, a partir del propio naftol o de un compuesto alcóxinaftilénico.

20



Cuando se emplea como material de partida naftol, o naftol con un substituto R^1 y/o R^2 ligado al núcleo de naftaleno, puede convertirse en el acilnaftol saturado transformando el grupo hidroxilo en un éster carboxílico y formando luego el acilnaftol mediante el reajuste de Fries con cloruro de aluminio o un catalizador similar, para enfriar luego en ácido y obtener así el compuesto de acilnaftol saturado que se busca.

5

Un compuesto de alcoxinaftaleno se puede convertir en el acilnaftol saturado haciendo reaccionar compuesto de alcoxinaftaleno, no substituído o provisto de un substituto como el representado antes por R^1 y/o R^2 , con el ácido alifático saturado que convenga, en presencia de trifluoruro de boro, y separando luego el grupo alcoxilo por tratamiento con agentes tales como clorhidrato de piridina, cloruro de aluminio y cloruros de alquilmagnesio, mejor en caliente, y con preferencia en atmósfera de gas inerte.

10

15

Un compuesto de alcoxinaftaleno se puede convertir también en el acilnaftol saturado por medio de la reacción de Friedel-Crafts, tratando dicho compuesto, sin substituto o con uno como el representado por R^1 y/o R^2 , con cloruro del ácido alifático adecuado en un disolvente como nitrobenzono, disulfuro de carbono, hexano o similares, y separando luego el grupo alcoxilo por tratamiento con agentes tales como clorhidrato de piridina, cloruro de aluminio y haluros de alquilmagnesio, mejor en caliente, y con preferencia en atmósfera de gas inerte.

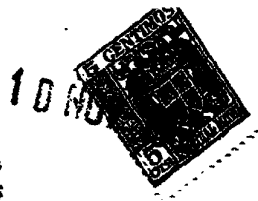
20

25

Es posible emplear también otros diversos materiales de partida. Por ejemplo, puede alquilarse un cianonaftol por tratamiento con un sulfato de alquilo en medio áci-

30

282613



do, por ejemplo, con hidróxido sódico o potásico, para obtener los alcoxiderivados correspondientes, y convertirse luego el grupo ciano en el acilo saturado que interesa, empleando un reactivo de Grignard, a lo que sigue la hidrólisis ácida del imino intermedio. Después, puede adherirse el grupo alcoxilo al grupo hidroxilo por el método antes descrito.

De manera análoga, un compuesto de naftaleno alcoxisustituído, con yodo ligado al núcleo de naftaleno, se puede convertir en un acilcompuesto saturado reemplazando el ion de yoduro por el grupo acilo conveniente, tratándolo con magnesio en presencia de un disolvente inerte, mejor en caliente, y haciendo reaccionar luego in situ el producto formado con un alquilnitrilo, a lo que sigue la hidrólisis ácida del imino intermedio. Después, el grupo alcoxilo se puede adherir al grupo hidroxilo por el método ya descrito.

Además, un compuesto de acetamidonaftaleno se convierte fácilmente en una acilnaftilamina saturada por la reacción de Friedel-Crafts, seguida de hidrólisis ácida, para separar el grupo acetilo. La diazoación del producto resultante, por ejemplo, con nitritos o ácido nitroso, seguida de tratamiento con ácido sulfúrico, mejor en presencia de un gas inerte, forma el acilnaftol saturado que interesa.

Si se quiere, el ácido naftiloxiacético se puede emplear como material de partida, e introducir el acilsustituto saturado en el núcleo de naftaleno por la reacción de Friedel-Crafts, sin pasar primero por el naftol intermedio. Así se obtiene el compuesto saturado de ácido acilnaftiloxi-



acético, que puede someterse a la reacción de Mannich, o bromarse y convertirse luego, por los métodos ya descritos, para formar los nuevos compuestos según este invento.

5 Debe entenderse que los métodos anteriores, y los expuestos en los siguientes ejemplos, ilustran los procedimientos aplicables, y no limitan en modo alguno el invento a los métodos y compuestos particularmente descritos.

EJEMPLO 12

10 Acido 5-(α -metileno-butiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 5-metoxi-1-naftonitrilo.

15 A una solución bien agitada de 48,2 g. (0,285 mol.) de 5-hidroxi-1-naftonitrilo en 250 ml. de hidróxido potásico 2n, se añaden 26,5 ml. (0,285 mol.) de sulfato de metilo en término de un minuto. Se observa un efecto de calentamiento, y comienza a separarse un producto sólido. Pasados cinco minutos, se añade más sulfato de metilo (13,3 ml., 0,142 mol.), la mixtura se vuelve ácida, y se agrega más hidróxido potásico 2n para mantener la alcalinidad. Al cabo de quince minutos, se recoge el producto sólido, se lava con agua y se seca. El producto cristalino se disuelve en 20 550 ml. de éter isopropílico caliente, se filtra la solución, y se concentra luego hasta 200 ml. Después de cristalizar a 0°C., se obtienen 30,0 g. de 5-metoxi-1-naftonitrilo, p.fus. 25 87-89°C.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_9NO$: C, 78,67; H, 4,95; N, 7,65.

Hallado: C, 78,52; H, 4,72; N, 7,85.



3313

FASE B. Preparación de 5-metoxi-1-butironaftona.

Se prepara un reactivo de Grignard con 0,248 mol. de magnesio y 0,248 mol. de bromuro de n-propilo en 325 ml. de éter. A la solución en reflujo, vigorosamente agitada, del reactivo de Grignard, se añade en diez minutos una solución de 41,2 g. (0,225 mol.) de 5-metoxi-1-naftonitrilo en 450 ml. de éter. El condensador de reflujo se cambia para destilación hacia abajo, y se añaden 550 ml. de tolueno con igual rapidez que la de eliminación de éter por destilación. Una vez añadido todo el tolueno, se continúa la destilación hasta que la temperatura del vapor alcanza 109°C. El condensador descendente se reemplaza por otro ascendente, y se sigue refluendo durante cuatro horas. La mixtura se enfría a temperatura ambiente, y se agregan 250 ml. de solución saturada de cloruro amónico. Se separa la fase toluénica, y la fase acuosa se extracta con éter, que se incorpora luego al tolueno. Los extractos reunidos se extractan con porciones de 400 y 200 ml. de ácido sulfúrico normal. Se reúnen los extractos ácidos, y se dejan reposar a 20°C. Al cabo de 18 horas, se recoge 5-metoxi-1-butironaftona cristalina, se lava con agua y se seca. El rendimiento es de 46,0 g. Después de recristalización en éster isopropílico, el producto funde a 67-69°C.

Análisis:

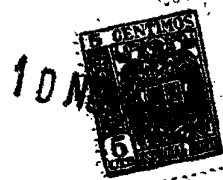
Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

Hallado: C, 78,87; H, 7,00.

FASE C. Preparación de 5-hidroxi-1-butironaftona.

Se calientan a 200-210°C., durante una hora, 10 g.

282613



de 5-metoxi-1-butironaftona y 30 g. de clorhidrato de piridina, agitando, en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse el producto de reacción a 20°C., se disuelve la torta con una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico normal y 100 ml. de éter. Se separa la capa etérea, se extrae con agua, y luego se extrae el naftol en 75 ml. de hidróxido sódico normal. El éter disuelto se separa de la solución alcalina burbujeando una corriente de nitrógeno a través de ésta. Se agrega un poco de ácido clorhídrico normal para precipitar justamente los subproductos breosos. Luego se filtra la mezcla, se acidifica el filtrado, y el producto sólido se recoge y se lava con agua, para obtener 7,4 g. de 5-hidroxi-1-butironaftona alcalina, p.fus. 83-85°C. Después de recrystalizar en una mezcla de benceno y hexano, el producto funde a 84-86°C.

Análisis:

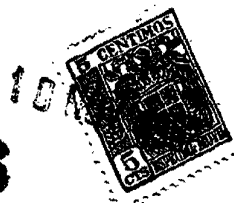
Calculado para $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78,48; H, 6,59.

Hallado: C, 78,76; H, 6,68.

FASE D. Preparación de ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético.

Se añade 5-hidroxi-1-butironaftona (17,7 g., 0,0825 mol.) a una solución de 0,0867 mol. de etóxido sódico en 250 ml. de alcohol etílico. A la solución oscura resultante se añaden 16,6 g. (0,099 mol.) de bromoacetato de etilo. La solución se calienta tres horas a reflujo, y se agregan luego 115 ml. de hidróxido sódico normal. Se continúa el reflujo por veinte minutos, y después se elimina el alcohol etílico por concentración en vacío. La solución acuosa remanente se trata con carbón vegetal descolorante. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico normal, y el ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético recogido se lava con agua y se

282613



seca, para obtener 19,0 g. de producto. La recristalización en alcohol isopropílico da un material que funde a 156-157,5°C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70,57; H, 5,92.

Hallado: C, 70,40; H, 6,07.

FASE E. Preparación de clorhidrato de ácido 5-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

10 En un balón de 50 ml. se pusieron los siguientes productos reaccionantes:

- 2,0 g. de ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético
- 0,32 g. de paraformaldehído
- 15 0,68 g. de clorhidrato de dimetilamina
- 6 gotas de cloruro de hidrógeno 6n en alcohol.

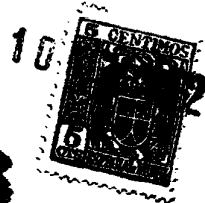
Se coloca el matraz en un baño de aceite a 115°C., y se agita la mezcla intermitentemente. A los diez minutos, se vuelve blanda y pegajosa. Luego se somete el matraz a vacío moderado durante quince segundos, se sigue calentando, y se repite el tratamiento en vacío cada cinco minutos. Después de unos 45 minutos de calor, la reacción termina y se deja de calentar. La mezcla enfriada se macera con 25 ml. de acetona, se filtra, y da 1,8 g. de clorhidrato de ácido 5-(α -dimetilaminometil-butiril)-1-naftiloxiacético, que funde a 165-170°C.

FASE F. Preparación de ácido 5-(α -metilbutiril)-1-naftiloxiacético.

Una solución de 4,0 g. de clorhidrato de ácido 5-(α -dimetilaminometil-butiril)-1-naftiloxiacético en 400 ml. de agua se alcaliniza con solución saturada de bicarbonato

30

282613



sódico, y se calienta a 80°C. durante veinte minutos. La solución se enfría a 20°C., y se filtra para separar una pequeña cantidad de material gomoso insoluble. Luego se acidifica el filtrado, y se recoge ácido 5-(α -metilenu-
5 tiril)-1-naftiloxiacético, se lava con agua, se seca, y dá 2,6 g. de producto, p.fus. 135-140°C., el cual, recristali-
zado en éter, funde a 142-145°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_4$: C, 71,84; H, 5,67.

10 Hallado: C, 71,64; H, 5,69.

EJEMPLO 2º

Acido 4-(α -bromoisovaleril)-1-naftiloxiacético.

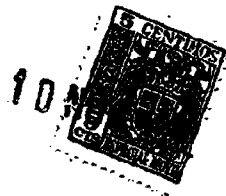
FASE A.- Preparación de 4-metoxi-1-isovaleronaftona.

Una solución de 158 g. (1 mol.) de 1-metoxinaftale-
15 no y 204 g. (2 moles) de ácido isovaleriánico a 0°C. se sa-
tura con trifluoruro de boro. Luego, la mezcla roja oscura
se calienta a 75°C. y se mantiene a esta temperatura duran-
te seis horas; se vierte a continuación en una mezcla de
500 g. de hielo, 500 g. de agua y 500 g. de acetato sódico,
20 y el aceite separado se extracta con éter. Se seca el ex-
tracto etéreo sobre sulfato sódico, y se elimina el disol-
vente. El residuo se destila a presión reducida; el desti-
lado se solidifica y, recristalizado en hexano, dá 175 g.
de 4-metoxi-1-isovaleronaftona, p.fus. 59,5-61,5°C.

25 Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{18}O_2$: C, 79,31; H, 7,49.

Hallado: C, 79,02; H, 7,34.



FASE B. Preparación de 4-hidroxi-1-isovaleronaf-
tona.

Una mezcla de 10 g. de 4-metoxi-1-isovaleronaftona
y 20 g. de clorhidrato de piridina se calienta una hora a
5 205°C. Después de enfriar a 80°C., la mezcla se suspende
en 200 ml. de ácido clorhídrico al 10%. Se separa un acei-
te obscuro, que se extracta con éter; la solución etérea se
extracta a su vez con hidróxido sódico acuosos al 10%. Aci-
dificando el extracto alcalino con ácido clorhídrico, pre-
10 cipita un sólido que, recristalizado en una mezcla 1:1 de
benceno y hexano, dá 2 g. de 4-hidroxi-1-isovaleronaftona,
p.fus. 133-135°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

15 Hallado: C, 78,93; H, 7,00.

FASE C. Preparación de 4-isovaleril-1-naftiloxi-
acetato de etilo.

Se añade 4-oxi-1-isovaleronaftona (9,1 g. 0,04 mol.)
a una solución de 130 ml. de etanol absoluto que contiene
20 0,048 mol. de etóxido sódico. Después de agitar durante
diez minutos, se agregan 8 g. (0,048 mol.) de bromoacetato
de etilo. Tras 17 horas de reflujo, la mezcla de reacción
se filtra, para eliminar la sal, y se retira luego el etanol
a presión reducida. El residuo se cristaliza en hexano, y
25 dá 8,5 g. de 4-isovaleril-1-naftiloxiacetato de etilo, p.fus.
57-59°C.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{22}O_4$: C, 72,59; H, 7,05.

Hallado: C, 72,29; H, 7,00.



FASE D. Preparación de 4-(α -bromoisovaleril)-1-naftiloxiacetato de etilo

5 A una solución de 3,1 g. (0,1 mol.) de 4-isovaleril-1-naftiloxiacetato de etilo en 60 ml. de cloruro de metileno, a cubierto de la luz, se añade a gotas, a -10°C ., una solución de 1,6 g. de bromo en 8 ml. de dioxano y 5 ml. de cloruro de metileno. Se deja subir la solución a 15°C . en una hora, y se vierte luego en 500 ml. de agua. Se separa la capa de cloruro de metileno, se seca, y se retira el disolvente a presión reducida. El residuo cristaliza por trituración con hexano, y, recristalizado en una mezcla de benceno y hexano, dá 2,3 g. de 4-(α -bromoisovaleril)-1-naftiloxiacetato de etilo, p.fus. $122,5-123,5^{\circ}\text{C}$.

Análisis:

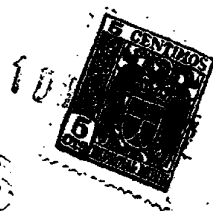
15 Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Br}$: C, 58,02; H, 5,38.
Hallado: C, 58,22; H, 5,45.

FASE E. Preparación de ácido 4-(α -bromoisovaleril)-1-naftiloxiacético.

20 Se hierve durante 45 minutos una suspensión de 1 g. de 4-(α -bromoisovaleril)-1-naftiloxiacetato de etilo en 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 30 ml. de dioxano. Luego, la solución amarilla se vierte en 200 ml. de agua. Al enfriar, cristaliza el producto, que, recristalizado en una mezcla de benceno y hexano, dá 0,85 g. de ácido 4-(α -bromoisovaleril)-1-naftiloxiacético, p.fus. $170,5-173^{\circ}\text{C}$.

Análisis:

25 Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br}$: C, 55,90; H, 4,69.
Hallado: C, 55,54; H, 5,01.



EJEMPLO 3º

Acido 5-metil-4-(α -etilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 4-metoxi-8-metil-1-butironaftona.

5 Una solución de 2,0 g. (0,012 mol.) de 1-metoxi-5-metilnaftaleno en 4,0 g. (0,046 mol.) de ácido butírico se satura con trifluoruro de boro a 10°C. La solución se trata en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 2º, fase A., y dá 2,62 g. de un líquido amarillo viscoso, que es una mezcla de 4-metoxi-8-metil-1-butironaftona y 20%
10 de 1-hidroxi-5-metil-2-butironaftona.

FASE B. Preparación de 4-hidroxi-8-metil-1-butironaftona.

15 Una mezcla de 5,0 g. (0,021 mol.) de la anterior mezcla de isómeros y 15,0 g. (0,13 mol.) de clorhidrato de piridina se trata en substancia como se describe en el ejemplo 1º, fase C, y dá 2,32 g. de un sólido pardo, que es 4-hidroxi-8-metil-1-butironaftona cruda (la 1-hidroxi-5-metil-2-butironaftona queda en el disolvente orgánico después de
20 tratamiento con álcali). Recristalizando dos veces en alcohol isopropílico acuoso, se obtiene 4-hidroxi-8-metil-1-butironaftona pura, p.fus. 178-180°C.

Análisis:

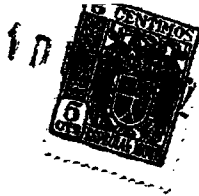
Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

25 Hallado: C, 78,58; H, 7,35.

FASE C. Preparación de ácido 5-metil-4-butiril-1-naftiloxiacético.

Se añade 4-hidroxi-8-metil-1-butironaftona (1,0 g.

282613



5 0,0044 mol.) a una solución de 35 ml. de etanol absoluto que contiene 0,0053 mol. de etóxido sódico, y luego se agrega 0,88 g. (0,0053 mol.) de bromoacetato de etilo. La solución se trata esencialmente del mismo modo descrito en el ejemplo 1^o, fase D, y dá 10,4 g. de un sólido pardo. Por cristalización repetida en una mezcla de benceno y ciclohexano, se obtiene ácido 5-metil-4-butil-1-naftiloxiacético, en forma de sólido blanco, p.fus. 152,5-154°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{17}H_{18}O_4$: C, 71,31; H, 6,34.

Hallado: C, 71,06; H, 6,47.

FASE D. Preparación de ácido 5-metil-4-(α -metil-
lenbutiril)-1-naftiloxiacético.

15 Una mezcla de 3,5 g. (0,0122 mol.) de ácido 5-metil-4-butil-1-naftiloxiacético, 1,05 g. (0,0128 mol.) de clorhidrato de dimetilamina, 0,40 g. (0,0134 mol.) de paraformaldehído y 0,5 ml. de ácido acético glacial, se calienta a 115°C. durante hora y cuarto, agitando a mano y evacuando parcialmente cada quince minutos. Se obtiene un vidrio
20 claro, que es la sal de la base de Mannich, y que se trata esencialmente del mismo modo descrito en el ejemplo 1^o, fase F, para obtener 1,3 g. de sólido cristalino blanco. La mezcla de reacción se recicla dos veces por el método del ejemplo 1^o, fase F, y se obtiene así 0,45 g. más de producto.
25 La recristalización en una mezcla de benceno y hexano dá ácido 5-metil-4-(α -metil-
lenbutiril)-1-naftiloxiacético puro, p.fus. 136,5-138°C.

Análisis:

30 Calculado para $C_{18}H_{18}O_4$: C, 72,46; H, 6,08.

Hallado: C, 72,16; H, 6,31.

10
15 MINUTOS
6

282613

FASE B. Preparación de 7-hidroxil-1-butironaftona.

5 Se disuelve clorhidrato de 7-aminol-butironaftona (10,0 g. 0,04 mol.) en una mezcla de 10 ml. de ácido acético glacial, 10 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 30 ml. de agua. Esta solución se enfría a 0°C., y se añaden despacio 3,3 g. (0,048 mol.) de nitrito sódico en 10 ml. de agua, manteniendo la temperatura a menos de 5°C. Esta solución diazoica se deja quince minutos a 0°C., y luego se agrega a gotas en siete minutos a una mezcla agitada

10 en reflujo de 160 ml. de agua y 40 ml. de ácido sulfúrico concentrado, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita y se calienta tres minutos a reflujo, e inmediatamente después se vierte sobre 400 g. de hielo machacado. Al cabo de una hora, la goma oscura se extracta repetidamente con

15 porciones de hexano hirviendo, que, al enfriar, precipita 3,25 g. (38%) de 7-hidroxil-1-butironaftona en forma de rosetas amarillas, p.fus. 79-83°C. Una nueva recristalización (con carbón vegetal) en hexano aumenta el p.fus. a 84-85°C.

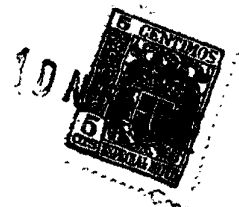
20 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78,48; H, 6,59.

Hallado: C, 78,49; H, 6,67.

FASE C. Preparación de ácido 8-butiril-2-naftiloxiacético.

25 Se disuelve 7-hidroxil-1-butironaftona (2,14 g. 0,01 mol.) en 35 ml. de etanol absoluto que contiene 0,012 mol. de etóxido sódico. Después de tener esta solución diez minutos a reflujo, se añaden 3,3 g. de bromoacetato de etilo (0,02 mol.), y se trata luego la solución siguiendo en subs-



tancia el mismo método descrito en el ejemplo 1º. fase D, para obtener un aceite precipitado que se desprende y solidifica, dando 2,6 g. (97%) de ácido 8-butiril-2-naftiloxiacético en forma de sólido amarillo, p.fus. 109-115°C.

5 Recristalizando en una mezcla 2:1 de benceno y ciclohexano, el punto de fusión se eleva a 118-120°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70,57; H, 5,92.

Hallado: C, 70,83; H, 6,11.

10 FASE D. Preparación de ácido 8-(α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético.

Se mezclan bien ácido 8-butiril-2-naftiloxiacético (2,0 g., 0,0074 mol.), paraformaldehído (0,32 g., 0,0104 mol.), clorhidrato de dimetilamina (0,68 g., 0,0082 mol.) y 6 gotas de cloruro de hidrógeno alcohólico 6n, y se tratan en substancia como se describe en el ejemplo 1º, fase F (sin aislar la sal), para obtener 1,2 g. (54%) de ácido 8-(α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético, p.fus. 111-115°C. Una nueva recristalización eleva el punto de fusión a 118-120°C.

20

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_4$: C, 71,82; H, 5,67.

Hallado: C, 71,99; H, 5,95.

EJEMPLO 5º

25 Acido 4-cloro-2-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 4-cloro-1-hidroxi-2-butironaftona.

A una solución de 10,7 g. (0,05 mol.) de 1-hidroxi-



2-butironaftona en 200 ml. de ácido acético glacial se añaden a gotas 5,4 g. (0,05 mol.) de hipoclorito de tercibutilo. La mezcla de reacción se tiene 45 minutos a 100°C., y se vierte luego en 300 ml. de agua. Se separa un aceite, que se solidifica y se retira por filtración. La recristalización en hexano dá 6,5 g. de 4-cloro-1-hidroxi-2-butironaftona, p.fus. 59,5-61°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{13}ClO_2$: C, 67,61; H, 5,27.

Hallado: C, 67,33; H, 5,36.

FASE B. Preparación de ácido 4-cloro-2-butilil-1-naftiloxiacético.

Se agita 17 horas a temperatura ambiente una mezcla de 8 g. (0,032 mol.) de 4-cloro-1-hidroxi-2-butironaftona, 10,5 g. (0,076 mol.) de carbonato potásico, 6,3 g. (0,038 mol.) de bromoacetato de etilo y 100 ml. de N,N-dimetilformamida. Se añade agua hasta que se hayan disuelto todas las sales inorgánicas, y se extracta después la solución con éter. Se separa la capa etérea, y se elimina el disolvente. El aceite oscuro resultante se suspende en 100 ml. de hidróxido potásico acuoso 2n. Se hierve la mezcla 45 minutos, se acidifica con ácido clorhídrico y se extracta con éter. La solución etérea se extracta a su vez con bicarbonato sódico acuoso, y el extracto resultante se acidifica y dá un sólido. Por recristalización en una mezcla de benceno y hexano, se obtienen 4 g. de ácido 4-cloro-2-butilil-1-naftiloxiacético, p.fus. 74-76°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}ClO_4$: C, 62,65; H, 4,93.

Hallado: C, 62,38; H, 5,10.

282313

10 NOV



FASE C. Preparación de clorhidrato de ácido 4-cloro-2-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético,

5 Una mezcla de 2,5 g. (0,008 mol.) de ácido 4-cloro-2-butiril-1-naftiloxiacético, 0,36 g. (0,012 mol.) de paraformaldehído, 0,97 g. (0,012 mol.) de clorhidrato de dimetilamina y 7 gotas de cloruro de hidrógeno etanólico 6n se trata en substancia del modo descrito en el ejemplo 1^a, fase E. La mezcla de reacción obtenida se tritura con 5 ml. 10 de alcohol isopropílico y 30 ml. de éter isopropílico, para obtener 2,8 g. de clorhidrato de ácido 4-cloro-2-(α -dimetilaminoemetilbutiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 155-160°C. El producto, recristalizado en una mezcla de alcohol isopropílico y éter, funde a 165-166,5°C.

15 Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_4 \cdot HCl$: C, 57,01; H, 5,79.

Hallado: C, 57,18; H, 5,90.

FASE D. Preparación de ácido 4-cloro-2-(α -metilénbutiril)-1-naftiloxiacético.

20 Una solución de 4,8 g. (0,012 mol.) de clorhidrato de ácido 4-cloro-2-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético en 50 ml. de agua se alcaliniza con solución acuosa de bicarbonato sódico y se trata en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 1^a, fase F, para obtener 2,5 g. 25 de ácido 4-cloro-2-(α -metilénbutiril)-1-naftiloxiacético, en forma de aceite amarillo.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{15}ClO_4$: C, 64,05; H, 4,74.

Hallado: C, 63,99; H, 4,46.

282613

EJEMPLO 6º

Acido 2-cloro-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 3-cloro-4-hidroxi-1-butironaftona.

5 Se añaden 26,6 g. de cloruro de aluminio a una mezcla de 17,8 g. (0,1 mol.) de 2-cloro-1-naftol, 10,6 g. (0,1 mol.) de cloruro de butirilo y 200 ml. de nitrobenzeno. La solución negra resultante se somete a agitación veinte horas a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se vierte luego sobre otra de 100 g. de hielo, 100 g. de agua y 100 g. de ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se diluye con 200 ml. de éter, se separa de la capa acuosa, y se extracta con hidróxido sódico acuoso al 20%. Acidificando el extracto alcalino, se obtiene un sólido negro que, por recristalización en una mezcla de benceno y hexano, da 15 5,5 g. de 3-cloro-4-hidroxi-1-butironaftona, p.fus. 111-113°C.

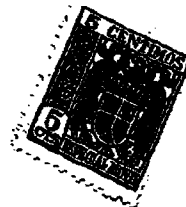
Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{13}ClO_2$: C, 67,61; H, 5,27.

20 Hallado: C, 67,79; H, 5,38.

FASE B. Preparación de ácido 2-cloro-4-butiril-1-naftiloxiacético.

25 A una solución de 5 g. (0,02 mol.) de 3-cloro-4-hidroxi-1-butironaftona en 100 ml. de alcohol absoluto, se añade 0,22 mol. de hidruro sódico. Después de agitar diez minutos, a la solución clara se añaden 3,33 g. (0,022 mol.) de bromoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se trata substancialmente de igual modo que en el ejemplo 1º, fase D, con lo que precipita el producto. Después de recristalizar



2.82613

en benceno, se obtiene 3 g. de ácido 2-cloro-4-butiril-1-naftiloxiacético, p.fus. 124-125°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}ClO_4$: C, 62,65; H, 4,93.

5

Hallado: C, 62,77; H, 5,02.

FASE C. Preparación de ácido 2-cloro-4-(α -metileno-butiril)-1-naftiloxiacético.

Una mezcla de 3,3 g. (0,11 mol.) de ácido 2-cloro-4-butiril-1-naftiloxiacético, 0,45 g. (0,015 mol.) de paraformaldehído, 1,2 g. (0,015 mol.) de clorhidrato de dimetilamina y 7 gotas de cloruro de hidrógeno 6n en etanol, se hacen reaccionar en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 1^o, fase E, para obtener 4,2 g. de clorhidrato crudo de ácido 2-cloro-4-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético. Una solución de 5,6 g. de esta sal cruda de la base de Mannich en 150 ml. de agua se alcaliniza con bicarbonato sódico y se trata como en substancia se ha descrito en el ejemplo 1^o, fase F. El residuo resultante, después de cristalizar en una mezcla de benceno y hexano, da 1,75 g. de ácido 2-cloro-4-(α -metileno-butiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 100-101,5°C.

10

15

20

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{15}ClO_4$: C, 64,05; H, 4,74.

Hallado: C, 63,94; H, 4,69.

25

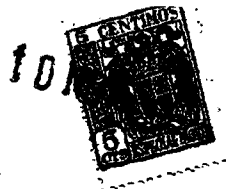
EJEMPLO 7^o

Acido 5-(α -metileno-butiril)-2-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 6-metoxi-1-butironaftona.

En un frasco de tres bocas y 2 litros de capacidad,

282613



5

10

15

20

25

provisto de agitador, condensador de reflujo, tubo desecador, embudo separador y camisa de calentamiento, se ponen 19,5 g. (0,8 mol.) de torneaduras de magnesio. Luego se añaden 50 ml. de éter, un cristal de yodo y 1 ml. de dibromuro de etileno. Tan pronto como comienza la vigorosa reacción, se agrega en 40 minutos una solución de 114 g. (0,4 mol.) de 6-metoxi-1-yodonaftaleno en 570 ml. de éter anhidro. La mezcla se calienta después a reflujo, agitando, durante una hora, y se añade seguidamente una solución de 55,2 g. (0,8 mol.) de butironitrilo en 300 ml. de éter, durante 45 minutos, prosiguiendo el reflujo y la agitación por espacio de tres horas. La mezcla reaccionante se enfría a 10°C., y se agregan 500 ml. de solución de cloruro amónico. Después de una agitación vigorosa, se separa la capa etérea, y se extracta con una porción de 600 ml. y dos porciones de 200 ml. de ácido sulfúrico normal. Se reúnen los extractos ácidos, y se calientan a 80°C. durante una hora; así se separa un producto oleoso, que se extrae en éter. La solución etérea se lava con agua, se seca con sulfato sódico, y se concentra en vacío, para obtener 54 g. de 6-metoxi-1-butironaftona en forma de aceite amarillo claro, n_D^{25} 1,6010, que se purifica destilando por evaporación a 140-145°C. y 0,05 mm. de presión.

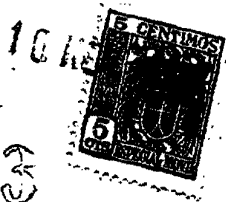
Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

Hallado: C, 79,06; H, 7,07.

FASE B. Preparación de 6-hidroxi-1-butironaftona.

Se tratan 8 g. de 6-metoxibutironaftona y 24 g. de clorhidrato de piridina siguiendo en substancia el mismo mé-



todo descrito en la fase C del ejemplo 1º, para obtener 7,0 g. de 6-hidroxi-1-butironaftona. La recristalización del producto en cloruro de n-butilo dá un material que funde a 83-84°C.

5

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78,48; H, 6,59.

Hallado: C, 78,14; H, 6,73.

FASE C. Preparación de ácido 5-butiril-2-naftiloxiacético.

10

Se añade 6-hidroxi-1-butironaftona (19,3 g. 0,09 mol.) a una solución de 0,095 mol. de etóxido sódico en 300 ml. de alcohol etílico. A la solución resultante se agregan 18,03 g. (0,108 mol.) de bromoacetato de etilo. La solución se trata en substancia por el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase D. El producto obtenido se recristaliza en benceno, y dá 17,2 g. de ácido 5-butiril-2-naftiloxiacético, p.fus. 113-115°C.

15

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70,57; H, 5,92.

20

Hallado: C, 70,62; H, 6,06.

FASE D. Preparación de clorhidrato de ácido 5-(α -dimetilaminometilbutiril)-2-naftiloxiacético.

25

En un balón de 50 ml. se ponen los siguientes materiales de reacción:

4,0 g. de ácido 5-butiril-2-naftiloxiacético
0,64 g. de formaldehido
1,36 g. de clorhidrato de dimetilamina
12 gotas de cloruro de hidrógeno 6n en alcohol

30

y se trata la mezcla en substancia como queda descrito en el ejemplo 1º, fase E, para obtener clorhidrato de ácido



5-(α -dimetilaminometilbutiril)-2-naftiloxiacético en forma de vidrio.

FASE E. Preparación de ácido 5-(α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético.

5 El clorhidrato de ácido 5-(α -dimetilaminometilbutiril)-2-naftiloxiacético obtenido como queda descrito se disuelve en 250 ml. de ácido clorhídrico 0,05n, y se retira por filtración cualquier material insoluble. El filtrado se alcaliniza con solución saturada de bicarbonato sódico, 10 y se trata luego esencialmente por el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase F. El producto obtenido se recristaliza en 10 ml. de tetracloruro de carbono, y se tritura después con 5 ml. de una mezcla 50:50 de éter isopropílico y tetracloruro de carbono, lo que dá 1,47 g. de ácido 5- 15 (α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético, que funde a 101-103°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_4$: C, 71,81; H, 5,67.

Hallado: C, 71,65; H, 5,54.

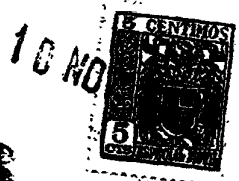
20

EJEMPLO 8º

Acido 2-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 2-metil-1-naftiloxiacético.

25 Se disuelve 2-metil-1-naftol (10,0 g., 0,063 mol.) en 200 cc. de alcohol etílico absoluto que contiene 0,0788 mol. de etóxido sódico, y se trata la solución en substancia por el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase D. El aceite pardo separado se solidifica pronto, y, tras re-



32613

cristalización en 100 ml. de benceno, dá 10,0 g. de ácido 2-metil-1-naftiloxiacético, p.fus. 141-143°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{12}O_3$: C, 72,21; H, 5,59.

5 Hallado: C, 72,29; H, 5,60.

FASE B. Preparación de ácido 2-metil-4-butilil-1-naftiloxiacético.

10 Se disuelve ácido 2-metil-1-naftiloxiacético (6,5 g. 0,03 mol.) en 60 ml. de disulfuro de carbono. Se agita esta solución, se le añaden 12,0 g. (0,09 mol.) de cloruro de aluminio, y luego 3,5 g. (0,033 mol.) de cloruro de butirilo, y se agita la mezcla una hora a temperatura ambiente y luego tres horas a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 50 ml. de una mezcla de hielo y
15 agua, y se acidifica con ácido clorhídrico 2,5n. El producto oleoso se extrae en éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico y se pasa por Filter-Cel y carbón vegetal; luego se concentra, y dá 8,7 g. de un aceite rojo, que se disuelve en 30 ml. de una mezcla 1:1 de benceno y
20 ciclohexano, se enfría, y dá 5,1 g. de un sólido rosado claro, p.fus. 114-117°C. Por recristalización en benceno, se obtiene ácido 2-metil-4-butilil-1-naftiloxiacético, p.fus. 116-119°C.

Análisis:

25 Calculado para $C_{17}H_{18}O_4$: C, 71,31; H, 6,34.

Hallado: C, 71,34; H, 6,25.

FASE C. Preparación de clorhidrato de ácido 2-metil-4-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

30 Se mezclan bien ácido 2-metil-4-butilil-1-naftiloxi-

10
E. GENIVAS
5

282613

acético (5,0 g. 0,0175 mol.), paraformaldehído (0,75 g. 0,025 mol.), clorhidrato de dimetilamina (1,55 g. 0,0193 mol.) y 6 gotas de cloruro de hidrógeno 6n en alcohol, y se tratan en substancia por el mismo método descrito en el ejemplo 1^o, fase E. El sólido que precipita se recoge y dá 3,75 g. de producto, p.fus. 165-169°C. Después de recristalizar en alcohol isopropílico, el clorhidrato de ácido 2-metil-4-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético funde a 171-173°C.

5

10

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HCl$: C, 63,23; H, 6,90; N, 3,69.

Hallado: C, 63,40; H, 7,05; N, 3,48.

FASE D. Preparación de ácido 2-metil-4-(α -metileno-butiril)-1-naftiloxiacético.

15

A una suspensión de 2,7 g. (0,0087 mol.) de clorhidrato de ácido 2-metil-4-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético en 75 ml. de agua se añade bicarbonato sódico saturado hasta un pH 8. La solución se trata luego esencialmente como se describe en el ejemplo 1^o, fase F, y dá 1,95 g. de ácido 2-metil-4-(α -metileno-butiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 65-69°C. Recristalizando en una mezcla de benceno y hexano, el punto de fusión se eleva a 72-74,5°C.

20

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{18}O_4$: C, 72,46; H, 6,08.

25

Hallado: C, 72,53; H, 6,22.

EJEMPLO 9^o

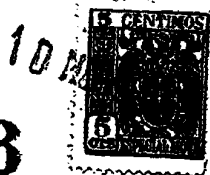
Acido 6-metacriloil-2-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 6-propionil-2-naftiloxiacético.

30

Se disuelven 3 g. (0,015 mol.) de 6-hidroxi-2-pro-

282613



5 pionaftona en 100 ml. de alcohol isopropílico caliente, y a la solución clara se añade 0,019 mol. de hidruro sódico, y luego 0,019 mol. de bromoacetato de etilo. Esta solución se trata seguidamente en lo esencial como en el ejemplo 1º, fase D, para obtener ácido 6-propionil-2-naftiloxiacético, que se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Después de recristalizado en alcohol, el producto funde a 175-177°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{15}H_{14}O_4$: C, 69,75; H, 5,46.

Hallado: C, 69,45; H, 5,62.

FASE B. Preparación de clorhidrato de ácido 6-(α -metil- β -dimetilaminopropionil)-2-naftiloxiacético.

15 En un matraz de 100 ml. se mezclan bien paraformaldehído (0,17 g. 0,005 ml.), clorhidrato de dimetilamina (0,42 g. 0,0052 mol.) y 1,35 g. (0,0052 mol.) de ácido 6-propionil-2-naftiloxiacético, y se añaden luego 2 gotas de ácido acético glacial. Esta mezcla se trata en lo esencial
20 por el método descrito en el ejemplo 1º, fase E. La mezcla oscura resultante se enfría y se tritura con alcohol isopropílico, para obtener 0,7 g. de clorhidrato de ácido 6-(α -metil- β -dimetilaminopropionil)-2-naftiloxiacético, p.fus. 166-170°C.

25 FASE C. Preparación de ácido 6-metacriloil-2-naftiloxiacético.

Se disuelve clorhidrato de ácido 6-(α -metil- β -dimetilaminopropionil)-2-naftiloxiacético (0,7 g. 0,002 mol.) en 50 ml. de agua caliente, y se añade bicarbonato sódico acuoso



hasta un pH 8. Esta solución se trata en lo esencial como se describe en el ejemplo 1^o, fase F. El precipitado se recoge por filtración, se seca, y se recristaliza en benceno, para obtener 0,34 g. de ácido 6-metacrilóil-2-naftiloxiacético, p.fus. 145-146°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}O_4$: C, 71,10; H, 5,22.

Hallado: C, 71,28; H, 5,11.

EJEMPLO 10

Acido 4-metacrilóil-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-propionil-1-naftiloxiacético.

A 300 ml. de alcohol isopropílico se añade 0,11 mol. de hidruro sódico, y luego 20,0 g. (0,1 mol.) de 4-hidroxi-1-propionaftona. Resulta una solución homogénea, a la que se añaden 18,37 g. (0,11 mol.) de bromoacetato de etilo, y la reacción se efectúa en lo esencial del mismo modo descrito en el ejemplo 1^o, fase D, para obtener 7,6 g. de ácido 4-propionil-1-naftiloxiacético, p.fus. 189-191°C. Recristalizando en alcohol isopropílico, el punto de fusión se eleva a 190-193°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}O_4$: C, 69,75; H, 5,46.

Hallado: C, 69,32; H, 5,69.

FASE B. Preparación de clorhidrato de ácido 4-(α -metil- β -dimetilaminopropionil)-1-naftiloxiacético.

En un matraz de 50 ml. se trata la siguiente mezcla de materias reaccionantes:



4,0 g. de ácido 4-propionil-1-naftiloxiacético
0,48 g. de paraformaldehído
1,26 g. de clorhidrato de dimetilamina
12 gotas de ácido acético glacial

5 siguiendo en lo esencial el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase E, para obtener 4,7 g. de clorhidrato de ácido 4-(α -metil- β -dimetilaminopropionil)-1-naftiloxiacético, que, recristalizado en alcohol, funde a 177-179°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$: C, 61,44; H, 6,30; N, 3,98.
Hallado: C, 61,47; H, 6,42; N, 3,90.

FASE C. Preparación de ácido 4-metacriloil-1-naftiloxiacético.

15 Se disuelven 8 g. de clorhidrato de ácido 4-(α -metil- β -dimetilaminopropionil)-1-naftiloxiacético en 400 ml. de agua. La solución se alcaliniza con bicarbonato sódico, y se trata luego esencialmente del modo descrito en el ejemplo 1º, fase F, para obtener un producto gomoso, que se separa. El líquido de encima se decanta, y el producto
20 se disuelve en 10 ml. de benceno caliente. Enfriando a 0°C., se separan 2,3 g. de un producto cristalino que funde a 117-119°C. Por recristalización en cloruro de n-butilo caliente, se obtienen 2,0 g. de ácido 4-metacriloil-1-naftiloxiacético, que funde a 117-120°C. y también a 133-135°C.

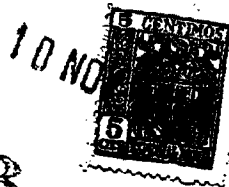
25 Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}O_4$: C, 71,10; H, 5,22.
Hallado: C, 70,90; H, 5,38.

EJEMPLO 11

Acido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

30 FASE A. Preparación de ácido 4-butiril-1-naftiloxiacético.



282613

5 A una solución de 27,2 g. (0,134 mol.) de ácido l-naftiloxiacético en 200 ml. de disulfuro de carbono se añaden 15,8 g. (0,148 mol.) de cloruro de n-butirilo. La solución se enfría a 0°C. y se añaden en quince minutos 50,8 g. (0,38 mol.) de cloruro de aluminio anhidro; seguidamente se efectúa la reacción en substancia como se describe en el ejemplo 8^o, fase B. El sólido que precipita se filtra y se lava bien con agua; es ácido 4-butiril-l-naftiloxiacético, y disuelto en 300 ml. de benceno, pasado por Filter-Cel y carbón vegetal, enfriado y recogido, da 10 37 g. de un sólido amarillo, p.fus. 125-132°C. Después de recristalizar en alcohol de 75°, el ácido 4-butiril-l-naftiloxiacético funde a 137-139°C.

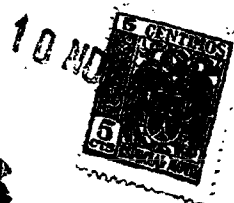
Análisis:

15 Calculado para $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70,57; H, 5,92.

Hallado: C, 70,41; H, 6,03.

FASE B. Clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometilbutiril)-l-naftiloxiacético.

20 En un balón de 50 ml. se mezclan bien paraformaldehído (0,31 g. 0,0103 mol.), clorhidrato de dimetilamina (0,84 g. 0,0103 mol.) y ácido 4-butiril-l-naftiloxiacético (2,0 g. 0,00735 mol.), y se añaden 5 gotas de cloruro de hidrógeno 6n en etanol. Esta mezcla se trata en substancia del mismo modo descrito en el ejemplo 1^o, fase E, para 25 obtener 2,0 g. de un sólido blanco, p.fus. 172-177°C. Una recristalización en alcohol etílico da clorhidrato puro de ácido 4-(α -dimetilaminometilbutiril)-l-naftiloxiacético, p.fus. 176-178°C.



282613

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot HCl$: C, 62,37; H, 6,61; N, 3,83.

Hallado: C, 62,34; H, 6,65; N, 3,78.

5

FASE C. Preparación de ácido 4-(α -metilbutiril)-1-naftiloxiacético.

10

Se disuelve clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilamino-metilbutiril)-1-naftiloxiacético (1,0 g. 0,003 mol.) en 25 ml. de agua caliente, y se añade una solución saturada de bicarbonato sódico hasta un pH 8 (aprox. 2 ml.). Esta solución clara se trata en substancia por el mismo método descrito en el ejemplo 12, fase F, y da 0,15 g. de un sólido blanco, p.fus. 103-107°C. La recristalización en el cloruro de n-butilo eleva el punto de fusión del ácido 4-(α -metilbutiril)-1-naftiloxiacético a 106-109°C.

15

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_4$: C, 71,82; H, 5,67.

Hallado: C, 71,80; H, 5,81.

EJEMPLO 12

Acido 4-(α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético.

20

FASE A. Preparación de ácido 4-(α -etilbutiril)-naftiloxiacético.

25

A una mezcla bien agitada y enfriada de 25,2 g. (0,125 mol.) de ácido 1-naftiloxiacético y 16,7 g. (0,14 mol.) de cloruro de 2-etilbutirilo en 500 ml. de disulfuro de carbono se añaden 53,2 g. (0,4 mol.) de cloruro de aluminio. La mezcla se trata en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 82, fase B, para obtener un sólido que se separa y, recristalizado en una mezcla de benceno y hexano, da 12 g. de ácido 4-(α -etilbutiril)-1-naftilo-



xiacético, p.fus. 111,5-112,5°C. **282613**

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{20}O_4$: C, 71,98; H, 6,71.

Hallado: C, 71,90; H, 6,75.

5 FASE B. Preparación de ácido 4-(α -bromo- α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético.

Una solución de 12 g. (0,04 mol.) de ácido 4-(α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético en 100 ml. de ácido acético glacial se enfría a 10°C., y se añaden a gotas 6,4 g. (0,04 mol.) de bromo en 10 ml. de ácido acético. Se deja calentar la solución una hora a temperatura ambiente, y se agregan 100 ml. de agua. Precipita un sólido, que se retira por filtración. Recristalizando en cloruro de n-butilo y en una mezcla de benceno y hexano, se obtienen 8 g. de ácido 4-(α -bromo- α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 134,5-135,5°C.

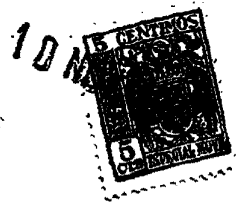
Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{19}BrO_4$: C, 57,00; H, 5,05.

Hallado: C, 57,22; H, 4,83.

20 FASE C. Preparación de ácido 4-(α -etilidenbutiril)-1-naftiloxiacético.

Se calienta dos horas en un baño de vapor una mezcla de 5 g. (0,013 mol.) de ácido 4-(α -bromo- α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético y 0,042 mol. de cloruro de litio en 50 ml. de N,N-dimetilformamida. La solución se vierte en 100 ml. de agua, y el aceite separado se extracta con éter. Se retira éste, y la cristalización del residuo en cloruro de n-butilo da 1,7 g. de ácido 4-(α -etilidenbutiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 132-133,5°C.



Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{18}O_4$: C, 72,46; H, 6,08.

Hallado: C, 72,20; H, 6,23.

EJEMPLO 13

5 Acido 4-(α -metilbutiril)-2-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 3-metoxi-1-butironaftona.

Se prepara un reactivo de Grignard con 1,85 g. (0,076 mol.) de torneaduras de magnesio y 9,4 g. (0,076 mol.) de bromuro de n-propilo en 100 ml. de éter absoluto.

10 Después de calentar a reflujo y agitar el reactivo durante una hora, se añade lentamente 3-metoxi-1-cianonaftaleno (11,6 g. 0,0635 mol.) en 500 ml. de éter. La reacción de estos materiales se efectúa en substancia como se describe en el ejemplo 1^a, fase B, para obtener 8,3 g. de 3-metoxi-1-butironaftona en forma de aceite pardo, n_D^{20} 1,5980. Destilando por evaporación, resulta una muestra de aceite débilmente amarillo para análisis, p.eb. 140°C. a 0,1 mm. de presión, n_D^{20} 1,5986.

Análisis:

20 Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

Hallado: C, 78,94; H, 6,98.

FASE B. Preparación de 3-hidroxi-1-butironaftona.

25 En un balón se mezclan con cuidado piridina (40 ml. 0,5 mol.) y ácido clorhídrico concentrado (44 ml. 0,5 mol.), y se calientan a 210°C. en un baño de metal. A este clorhidrato anhidro de piridina fundido se añaden 11,8 g. (0,052 mol.) de 3-metoxi-1-butironaftona, y la solución se trata luego en lo esencial como se describe en el ejemplo 1^a, fase C, para obtener 8,9 g. de 3-hidroxi-1-butiro-



naftona, p.fus. 115-118°C. La recristalización en cloruro de n-butilo dá copos blancos, p.fus. 120-122°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78,48; H, 6,59.

5 Hallado: C, 78,49; H, 6,63.

FASE C. Preparación de ácido 4-butiril-2-naftiloxiacético.

Se disuelve 3-hidroxi-1-butironaftona (8,35 g. 0,039 mol.) en 100 ml. de alcohol etílico absoluto que contiene 0,043 mol. de etóxido sódico. La mezcla se calienta y agita durante cinco minutos. Luego se añaden 7,4 g. (0,044 mol.) de bromoacetato de etilo, y se efectúa la reacción en substancia como se ha descrito en el ejemplo 1º, fase D, para obtener 9,5 g. de ácido 4-butiril-2-naftiloxiacético, p.fus. 111-116°C. Recristalizando en benceno, y luego en alcohol isopropílico, se obtiene una mezcla analítica, p.fus. 122-124°C.

15 Análisis:

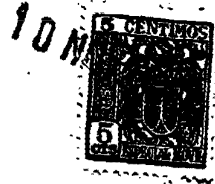
Calculado para $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70,57; H, 5,92.

20 Hallado: C, 70,26; H, 5,97.

FASE D. Preparación de clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometilbutiril)-2-naftiloxiacético.

En un matracito redondo se mezclan íntimamente ácido 4-butiril-2-naftiloxiacético (0,5 g. 0,0018 mol.), 0,17 g. (0,002 mol.) de clorhidrato de dimetilamina, y 0,08 g. (0,0026 mol.) de paraformaldehído. Se añaden 3 gotas de ácido acético glacial, y la mezcla se trata luego como en substancia se describe en el ejemplo 1º, fase E. Se recoge

282613



el clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometilbutiril)-2-naftiloxiacético cristalino blanco, en cantidad de 0,12 g., p.fus. 162-166°C.

5. FASE E. Preparación de ácido 4-(α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético.

Una solución acuosa de la sal de la base de Mannich obtenida en la fase precedente se alcaliniza a pH 8 con bicarbonato sódico saturado, y se trata luego en lo esencial como se describe en el ejemplo 12, fase F. El residuo oleoso obtenido se cristaliza en cloruro de n-butilo, para obtener ácido 4-(α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético, p.fus. 92-94°C. Una muestra del ácido 4-(α -metilenbutiril)-2-naftiloxiacético, recristalizada en cloruro de n-butilo, da una muestra analítica con punto de fusión 96-98°C.

15. Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_4$: C, 71,82; H, 5,67.

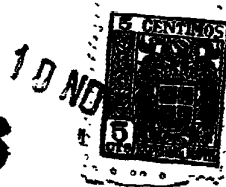
Hallado: C, 71,50; H, 5,92.

EJEMPLO 14

Acido 6-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

20. FASE A. Preparación de 5-metoxi-2-butironaftona.

Se prepara un reactivo de Grignard con 18,5 g. (0,15 mol.) de bromuro de n-propilo, 3,6 g. (0,15 mol.) de torneaduras de magnesio y un indicio de yodo en 175 ml. de éter. Este reactivo se agita y calienta a reflujo durante una hora. Luego se añaden en una hora 22,0 g. (0,12 mol.) de 5-metoxi-2-cianonaftaleno en 400 ml. de éter. La mezcla de reacción se trata seguidamente como en sustancia se ha descrito en el ejemplo 12, fase B, para obtener



19 g. de 5-metoxi-2-butironaftona en forma de cristales amarillos, p.fus. 56-61°C. Una recristalización en alcohol isopropílico eleva el punto de fusión a 60-63°C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

Hallado: C, 79,15; H, 7,11.

FASE B. Preparación de 5-hidroxi-2-butironaftona.

10 El clorhidrato acuoso de piridina se deshidrata para esta desmetilación calentando 64 ml. (0,8 mol.) de piridina y 70 ml. (0,8 mol.) de ácido clorhídrico concentrado a 210°C., aproximadamente media hora. A este caldo caliente se añaden 19,0 g. (0,084 mol.) de 5-metoxi-2-butironaftona, y la solución homogénea oscura resultante se trata en lo esencial como se ha descrito en el ejemplo 1º, fase C, para obtener 14 g. de 5-hidroxi-2-butironaftona, p. 15 fus. 135-137°C. Recristalizando en cloruro de n-butilo, sube el punto de fusión a 138-140°C.

Análisis:

20 Calculado para $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78,48; H, 6,59.

Hallado: C, 78,18; H, 6,82.

FASE C. Preparación de ácido 6-butilil-1-naftiloxiacético.

25 Se disuelve 5-hidroxi-2-butironaftona (13,8 g. 0,065 mol.) en 200 ml. de alcohol etílico absoluto que contiene 0,078 mol. de etóxido sódico. Esta mezcla se somete diez minutos a reflujo; luego se añaden 21,7 g. (0,13 mol.) de bromoacetato de etilo, y la mezcla se trata en substancia como se describe en el ejemplo 1º, fase D, para obtener un sólido que, recristalizado en 50 ml. de una mezcla de etanol

282613



y agua al 50%, dá 5,8 g. de ácido 6-butiril-1-naftiloxiacético, p.fus. 130-133°C., una recristalización en benceno aumenta el punto de fusión a 134-136°C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{16}H_{16}O_4$: C, 70,57; H, 5,92.

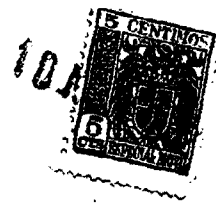
Hallado: C, 70,46; H, 5,78.

FASE D. Preparación de clorhidrato de ácido 6-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

10 Se hace reaccionar íntimamente una mezcla de 1,0 g. (0,0037 mol.) de ácido 6-butiril-1-naftiloxiacético, 0,16 g. (0,0052 mol.) de paraformaldehído, 0,34 g. (0,0041 mol.) de clorhidrato de dimetilamina y 6 gotas de ácido acético glacial, en substancia como se describe en el ejemplo 1º, fase B. La sal sólida de la base de Mannich obtenida se tritura a continuación con alcohol isopropílico hirviendo, se enfría y se filtra, para obtener 1,0 g. de clorhidrato de ácido 6-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 177-183°C.

20 FASE E. Preparación de ácido 6-(α -metilénbutiril)-1-naftiloxiacético.

25 Se disuelve clorhidrato de ácido 6-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético (1,0 g. 0,003 mol.) en 25 cc. de agua, lo que dá una solución ligeramente opaca, que se aclara pasándola por una masa filtrante. La solución incolora se alcaliniza a un pH 8 con bicarbonato sódico saturado, y se trata en substancia por el método descrito en el ejemplo 1º, fase F, para obtener 0,65 g. de ácido 6-(α -metilénbutiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 110-112°C.



Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_4$: C, 71,82; H, 5,67.

Hallado: C, 72,05; H, 5,82.

EJEMPLO 15

5 Acido 5-cloro-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 5-cloro-1-naftiloxiacético.

A una solución de 16 g. (0,09 mol.) de 5-cloro-1-naftol en 200 ml. de etanol absoluto que contiene 0,11 mol. de etóxido sódico, se añaden, después de agitar durante cinco minutos, 18,3 g. (0,11 mol.) de bromoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se trata luego en lo esencial según se describe en el ejemplo 1^o, fase D, para obtener ácido 5-cloro-1-naftiloxiacético, que, recristalizado en una mezcla de benceno y metanol, funde a 179-181°C; rendimiento, 14,7 gramos.

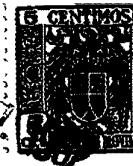
Análisis:

Calculado para $C_{12}H_9ClO_3$: C, 60,90; H, 3,83.

Hallado: C, 61,16; H, 4,02.

20 FASE B. Preparación de ácido 5-cloro-4-butiril-1-naftiloxiacético.

Se añade lentamente cloruro de aluminio (24,6 g., 0,18 mol.) a una mezcla bien agitada de 12,3 g. (0,05 mol.) de ácido 5-cloro-1-naftiloxiacético, 6,3 g. (0,06 mol.) de cloruro de butirilo y 300 ml. de disulfuro de carbono. La reacción se efectúa en substancia según el método descrito en el ejemplo 8^o, fase B, y da un sólido que, después de recristalizar en una mezcla de benceno y metanol, deja 12,4 g.



de ácido 5-cloro-4-butiril-1-naftiloxiacético, p.fus.
164-165, 5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}ClO_4$: C, 62,65; H, 4,93.

5 Hallado: C, 62,75; H, 4,93.

FASE C. Preparación de ácido 5-cloro-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

Una mezcla de 2,4 g. (0,008 mol.) de ácido 5-cloro-4-butiril-1-naftiloxiacético, 0,36 g. (0,012 mol.) de paraformaldehído, 0,96 g. (0,012 mol.) de clorhidrato de dimetilamina, y 7 gotas de cloruro de hidrógeno 6n en etanol, se trata en lo esencial como se describe en el ejemplo 12, fase E, para formar la sal clorhídrica de la base de Mannich. El producto crudo se tritura con éter, se disuelve en 100 ml. de agua; la solución se alcaliniza con bicarbonato sódico acuoso, y se trata luego esencialmente por el método descrito en el ejemplo 12, fase F. La goma separada se cristaliza en benceno, y dá 1 g. de ácido 5-cloro-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético, p.fus. 178-179°C.

20 Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{15}ClO_4$: C, 64,05; H, 4,79.

Hallado: C, 63,80; H, 4,70.

EJEMPLO 16

Acido 3-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

25 FASE A. Preparación de 1-metoxi-3-metilnaftaleno.

Se calienta a 40°C. bajo nitrógeno una solución de 5,0 g. (0,0316 mol.) de 3-metil-1-naftol en 14 ml. de hidróxido sódico 2,5n y 15 ml. de agua, y se añaden en diez minutos 3,98 g. (0,0316 mol.) de sulfato de dimetilo, agi-

282013



tando. La mezcla de reacción se trata luego en lo esencial como se describe en el ejemplo 1^o, fase A. El producto oleoso obtenido se extracta con éter, se lava con agua, se seca, y se concentra a presión reducida, para obtener 5,1 g. de 1-metoxi-3-metilnaftileno, que destila a 95-97°C. y 0,5 mm. de presión.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{12}O$: C, 83,69; H, 7,02.

Hallado: C, 83,67; H, 7,07.

10 FASE B. Preparación de 4-metoxi-2-metil-1-butironaftona.

Se enfría a 5°C. una mezcla de 4,0 g. (0,023 mol.) de 1-metoxi-3-metilnaftaleno, 3,09 g. (0,029 mol.) de cloruro de butirilo y 50 ml. de nitrobenceno, y se añaden en hora y media 3,71 g. (0,028 mol.) de cloruro de aluminio. La mezcla se trata luego en substancia como se describe en el ejemplo 8^o, fase B, y dá un aceite amarillo viscoso, en cantidad de 4,3 g. Al evaporar, el destilado deja un sólido amarillo, que, después de recrystalizar en metilciclohexano, dá 4-metoxi-2-metil-1-butironaftona, en forma de sólido amarillo pálido, p.fus. 93,5-95,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{18}O_2$: C, 79,31; H, 7,49.

Hallado: C, 79,30; H, 7,22.

25 FASE C. Preparación de 4-hidroxi-2-metil-1-butironaftona.

Una mezcla de 5,0 g. (0,02 mol.) de 4-metoxi-2-metil-1-butironaftona y 15,0 g. (0,13 mol.) de clorhidrato de piridina se agita hora y media a 200°C. bajo nitrógeno,



y se trata luego en substancia según el método descrito en el ejemplo 1^a, fase C, para obtener 2,0 g. de 4-hidroxi-2-metil-1-butironaftona, en forma de sólido amarillo. Recristalizando en alcohol isopropílico acuoso al 50%, se obtiene un sólido amarillo pálido, p.fus. 165-167,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$: C, 78,92; H, 7,06.

Hallado: C, 78,66; H, 6,89.

FASE D. Preparación de ácido 3-metil-4-butil-1-naftiloxiacético.

A una solución de 2,0 g. (0,009 mol.) de 4-hidroxi-2-metil-1-butironaftona en 50 ml. de etanol absoluto que contiene 0,0091 mol. de etóxido sódico, se añaden, pasados cinco minutos, 1,8 g. (0,011 mol.) de bromoacetato de etilo, y la mezcla se tiene luego cuatro horas a reflujo y se trata en lo esencial según se describe en el ejemplo 1^a, fase D, para obtener 1,53 g. de ácido 3-metil-4-butil-1-naftiloxiacético, en forma de un sólido de color canela. La recristalización en una mezcla 50:50 de benceno y ciclohexano da el producto en forma de sólido blanco, p.fus. 141,5-143°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{18}O_4$: C, 71,31; H, 6,34.

Hallado: C, 71,23; H, 6,63.

FASE E. Preparación de ácido 3-metil-4-(α -metilbutiril)-1-naftiloxiacético.

Una mezcla de 2,00 g. (0,007 mol.) de ácido 3-metil-4-butil-1-naftiloxiacético, 0,06 g. (0,0074 mol.) de clorhidrato de dimetilamina, 0,24 g. (0,0077 mol.) de paraformaldehído, y 0,4 ml. de ácido acético glacial, se trata en



substancia por el mismo método descrito en el ejemplo 12, fase E, para obtener el clorhidrato de la base de Mannich. La solución del compuesto de Mannich crudo se alcaliniza con solución saturada de bicarbonato sódico, y luego se trata como en substancia se describe en el ejemplo 12, fase F, para obtener 1,17 g. de ácido 3-metil-4-(α -metileno-butiril-1-naftiloxiacético, en forma de un sólido amarillo pálido. Repetidas recristalizaciones en una mezcla de metilciclohexano y benceno dan el producto en forma de sólido blanco, p.fus. 122-123,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{18}O_4$: C, 72,46; H, 6,08.

Hallado: C, 72,61; H, 6,09.

EJEMPLO 17

Acido 2-cloro-3-metil-4-(α -clorobutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de 2-cloro-3-metil-4-(α -clorobutiril)-1-naftol.

Una solución de 1 g. de 4-hidroxi-2-metil-1-butiromaftona, preparada como se describe en el ejemplo 16, fases A a C, en 100 ml. de dicloruro de metileno, se agita bajo nitrógeno durante 45 minutos de adición a gotas de 0,5 g. de hipoclorito de tercibutilo entre 0 y 5°C. de temperatura. Después de otra hora de reposo a 0-5°C, se forma un material sólido, que se retira de la mezcla de reacción filtrando, y dá 2-cloro-3-metil-4-(α -clorobutiril)-1-naftol en forma de un sólido de color canela (el filtrado se recupera para tratarlo como se expone en el ejemplo 18 siguiente). Recristalizaciones repetidas en alcohol isopropílico dan el producto en forma de sólido amarillo, p.fus. 165-167,5°C.



Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}Cl_2O_2$: C, 60,62; H, 4,75.

Hallado: C, 60,74; H, 4,87.

5

FASE B. Preparación de ácido 2-cloro-3-metil-4-(α -clorobutiril)-1-naftiloxiacético.

A una solución de 0,0041 mol. de etóxido sódico en 30 ml. de etanol absoluto se añaden 1,10 g. (0,0037 mol.) de 2-cloro-3-metil-4-(α -clorobutiril)-1-naftol, y se obtiene una solución amarilla diáfana. Luego se añade 0,71 g. (0,0043 mol.) de bromoacetato de etilo, y la mezcla se trata en substancia según el ejemplo 1^o, fase D, para obtener 0,91 g. de ácido 2-cloro-3-metil-4-(α -clorobutiril)-1-naftiloxiacético en forma de sólido blanco, p.fus. 204-206,5 $^{\circ}$ C.

10

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2O_4$: C, 57,48; H, 4,54.

Hallado: C, 57,43; H, 4,68.

15

EJEMPLO 18

Preparación de ácido 2-cloro-3-metil-4-(metilénbutiril)-1-naftiloxiacético.

El filtrado recuperado en el ejemplo 17, fase A, se concentra hasta sequedad para obtener 2-cloro-3-metil-4-butiliril-1-naftol, que, recristalizado en benceno, funde a 168-170 $^{\circ}$ C.

20

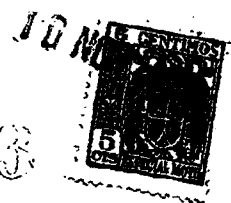
Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{15}ClO_2$: C, 68,57; H, 5,76.

Hallado: C, 68,88; H, 5,93.

25

Substituyendo con este naftol el empleado en el ejemplo 1^o, fase D, y siguiendo el procedimiento descrito en



el ejemplo 1^o, fases D y F, se obtiene ácido 2-cloro-3-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 19

Acido 6-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

5 FASE A. Preparación de ácido 6-metil-1-naftiloxiacético.

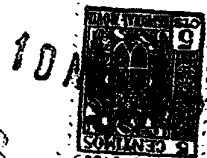
Reemplazando en el ejemplo 1^o, fase D, el 5-hidroxi-1-butironafteno por una cantidad equimolecular de 6-metil-1-naftol, y siguiendo en lo esencial el procedimiento descrito en el ejemplo 1^o, fase D, se obtiene ácido 6-metil-1-naftiloxiacético,

FASE B. Preparación de ácido 6-metil-4-butiril-1-naftiloxiacético.

15 Reemplazando en el ejemplo 8^o, fase B, el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético por una cantidad equimolecular de ácido 6-metil-1-naftiloxiacético, y siguiendo en lo esencial el procedimiento descrito en el ejemplo 8^o, fase B, se obtiene ácido 6-metil-4-butiril-1-naftiloxiacético.

20 FASE C. Preparación de ácido 6-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

25 Reemplazando en el ejemplo 1^o, fase E, el ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético por una cantidad equivalente de ácido 6-metil-4-butiril-1-naftiloxiacético, y siguiendo en substancia el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1^o, fase E, se obtiene clorhidrato de ácido 6-metil-4-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético, que, tratado con solución saturada de bicarbonato sódico, y siguiendo en lo esencial la misma técnica del ejemplo 1^o, fase F, se



convierte en ácido 6-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 19A

Acido 2,3-dimetil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

5 FASE A. Preparación de ácido 2,3-dimetil-1-naftiloxiacético.

Reemplazando en el ejemplo 1º, fase D, la 5-hidroxi-1-butironaftona por una cantidad equimolecular de 2,3-dimetil-1-naftol, y siguiendo en substancia el mismo procedimiento del ejemplo 1º, fase D, se obtiene ácido 2,3-dimetil-1-naftiloxiacético.

FASE E. Preparación de ácido 2,3-dimetil-4-butiril-1-naftiloxiacético.

15 Reemplazando en el ejemplo 8º, fase B, el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético por una cantidad equimolecular de ácido 2,3-dimetil-1-naftiloxiacético, y siguiendo en substancia la misma técnica allí descrita, se obtiene ácido 2,3-dimetil-4-butiril-1-naftiloxiacético.

20 FASE C. Preparación de ácido 2,3-dimetil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

25 Reemplazando en el ejemplo 1º, fase E, el ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético por una cantidad equivalente de ácido 2,3-dimetil-4-butiril-1-naftiloxiacético, y siguiendo en lo esencial el mismo procedimiento allí descrito, se obtiene clorhidrato de ácido 2,3-dimetil-4-(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxiacético, que, tratado con solución saturada de bicarbonato sódico como en substancia se describe en el ejemplo 1º, fase F, se convierte en ácido 2,3-dimetil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.



282313

EJEMPLO 20

Acido 4-(α -metilenvaleril)-1-naftiloxiacético.

5 Siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el ejemplo 8^o, fase B, pero reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo allí empleados por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de n-valerilo, se obtiene ácido 4-n-valeril-1-naftiloxiacético. Este producto se convierte luego en el clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometilvaleril)-1-naftiloxiacético, procediendo en lo esencial como se describe en 10 el ejemplo 1^o, fase E. Tratando este producto con solución saturada de bicarbonato sódico, esencialmente como se describe en el ejemplo 1^o, fase F, se obtiene ácido 4-(α -metilenvaleril)-1-naftiloxiacético.

15

EJEMPLO 21

Acido 4-(α -metilenoisovaleril)-1-naftiloxiacético.

Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8^o, fase B, por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y 20 cloruro de isovalerilo, y siguiendo en substancia el mismo procedimiento allí descrito, se obtiene ácido 4-isovaleril-1-naftiloxiacético, p.fus. 120-121,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{18}O_4$: C, 71,31; H, 6,34.

25 Hallado: C, 71,37; H, 6,25.

Este compuesto se convierte luego en la sal de su base de Mannich procediendo en lo esencial como se describe en el ejemplo 1^o, fase E, para obtener el clorhidrato de



5 ácido 4-(2-simetilaminometil)-isovaleril)-1-naftiloxiacético. Tratado este producto con solución saturada de bicarbonato sódico, esencialmente como se describe en el ejemplo 1º, fase F, da ácido 4-(α -metilenoisovaleril)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 22

Acido 4-(α -metilencaproil)-1-naftiloxiacético.

10 Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8º, fase B, por cantidades equimoleculares de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de caproilo, y siguiendo en substancia la técnica allí descrita, se obtiene ácido 4-caproil-1-naftiloxiacético. Este producto se convierte luego en la sal de su base de Mannich procediendo en substancia como se describe en el

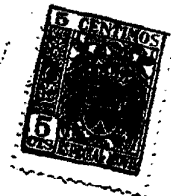
15 ejemplo 1º, fase E, para obtener clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometilcaproil)-1-naftiloxiacético. Tratando este producto con solución de bicarbonato sódico, esencialmente como en el ejemplo 1º, fase F, da ácido 4-(α -metilencaproil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 23

Acido 4-(α -metilenenantil)-1-naftiloxiacético.

20 Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8º, fase B, por cantidades equimoleculares de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de enantilo, y siguiendo en substancia la técnica allí descrita, se obtiene ácido 4-enantil-1-naftiloxiacético. Este compuesto se convierte en la sal de la base de Mannich procediendo en lo esencial como se describe en el

25 ejemplo 1º, fase E, para obtener clorhidrato de ácido 4-(α -



dimetilaminometilenantil)-1-naftiloxiacético. Este producto, tratado con solución de bicarbonato sódico, esencialmente como se describe en el ejemplo 1º, fase F, da ácido 4-(α -metilenantil)-1-naftiloxiacético.

5

EJEMPLO 24

Acido 4-(β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

10

15

Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8º, fase B, por cantidades equimoleculares de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de acetilo, y siguiendo en substancia la técnica allí descrita, se obtiene ácido 4-acetil-1-naftiloxiacético. Se disuelven cantidades equimoleculares de este compuesto y de benzaldehído en una mezcla de hidróxido sódico (unos 3 moles en exceso) en agua y etanol. La solución se mantiene a 25-30°C. durante unas 16 horas, se acidifica, y el sólido separado se recoge y seca, para obtener ácido 4-(β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 25

Acido 4- β -(o-clorofenil)-acriloil-1-naftiloxiacético.

20

25

En una mezcla de hidróxido sódico en agua y etanol se disuelven cantidades equimoleculares de ácido 4-acetil-1-naftiloxiacético (preparado como se describe en el ejemplo 24) y o-clorobenzaldehído. La solución se mantiene unas 16 horas a 25-30°C., se acidifica, y el sólido separado se recoge y seca, para obtener ácido 4- β -(o-clorofenil)-acriloil-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 26

Acido 4-(α -metil- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.



En una mezcla de hidróxido sódico en agua y etanol se disuelven cantidades equimoleculares de ácido 4-propionil-1-naftiloxiacético (preparado como se describe en el ejemplo 10, fase A) y benzaldehído. La solución se mantiene a 25-30°C. durante unas 16 horas, se acidifica, y el sólido separado se recoge y seca, para obtener ácido 4-(α -metil- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 27

Acido 4- β -(o-hidroxifenil)-acriloil-1-naftiloxiacético.

En una mezcla de hidróxido sódico en agua y etanol se disuelven cantidades equimoleculares de ácido 4-acetil-1-naftiloxiacético (preparado como se describe en el ejemplo 24) y aldehído salicílico. La solución se mantiene a 25-30°C durante unas 16 horas, se acidifica, y el sólido separado se recoge y seca, para obtener ácido 4- β -(o-hidroxifenil)-acriloil-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 28

Acido 4-(α -bencilacriloil)-1-naftiloxiacético.

Se disuelve ácido 4-(β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético (preparado como se describe en el ejemplo 24) en alcohol isopropílico, y se hidrogena en presencia de 5% de paladio sobre carbón vegetal a 26°C. y unos 750 mm. de presión, hasta que se absorba el hidrógeno necesario. Luego se calienta la solución y se filtra para eliminar el catalizador; el alcohol se retira del producto por evaporación, y queda ácido 4-(β -fenilpropionil)-1-naftiloxiacético. La sal de la base de Mannich de este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 12, fase E, y después de

10
82613

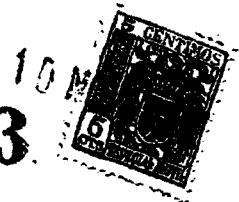


tratar con solución acuosa de bicarbonato sódico siguiendo en lo esencial la técnica del ejemplo 12, fase F, se obtiene ácido 4-(α -bencilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 29

5 Acido 4-(1-ciclopentenilcarbonil)-1-naftiloxiacético.

A una mezcla previamente enfriada de 1-metoxinaftaleno (0,334 mol.), cloruro de ciclopentancarbonilo (0,334 mol.) y éter de petróleo (300 ml.), se añade un ligero exceso de cloruro de aluminio en polvo (0,36 mol.) durante una hora, agitando. Esta mezcla se calienta luego unas seis horas a 40°C., con agitación intermitente, se enfría, se vierte en una mezcla de hielo y agua y ácido clorhídrico concentrado, y se extracta con éter. A continuación se destila el extracto etéreo, para obtener ciclopentil-4-metoxi-1-naftilcetona. El tratamiento de este producto con clorhidrato de piridina, procediendo en substancia como se describe en el ejemplo 12, fase C, da ciclopentil-4-hidroxi-1-naftilcetona. Este producto se añade a una solución de etóxido sódico en alcohol etílico, y se hace reaccionar con un ligero exceso de bromoacetato de etilo, siguiendo en lo esencial el procedimiento del ejemplo 12, fase D, para obtener ácido 4-ciclopentilcarbonil-1-naftiloxiacético. Cantidades equimoleculares de este producto disuelto en ácido acético y bromo disuelto en ácido acético, se combinan despacio, agitando, durante una media hora. Después se vierte la mezcla de reacción en un litro de agua que contiene bisulfito sódico, y se retira la fase acuosa, para obtener ácido 4-(1-bromociclopentilcarbonil)-1-naftiloxiacético. Este compuesto bromado se desbroma tratándolo con acetato ar-



géntico en benceno. La mezcla de reacción se agita y so-
mete a reflujo durante unas cuatro horas, y luego se en-
fría. Se añade agua que contiene ácido clorhídrico con-
centrado; precipitan las sales argénticas, que se retiran
5 por filtración, y el benceno se elimina por evaporación,
para obtener ácido 4-(1-ciclopentenilcarbonil)-1-naftilo-
xiacético.

EJEMPLO 30

Acido 4-(1-ciclohexenilcarbonil)-1-naftiloxiacético.

10 A una mezcla de cantidades equimoleculares de 1-
metoxinaftaleno y cloruro de ciclohexanarbonilo en li-
groína, se añade gradualmente un ligero exceso de cloruro
de aluminio, agitando a una temperatura aproximada de
5-15°C. Terminada la adición, se deja calentar la mezcla
15 a 25°C, y luego se agita durante unas tres horas y se
mantiene unas 16 horas a 25-30°C. Se decanta la ligroí-
na, y el residuo se hidroliza con agua que contiene un
poco de ácido clorhídrico concentrado, para obtener ciclo-
hexil-4-metoxi-1-naftilcetona. A continuación se trata
20 este producto con clorhidrato de piridina, procediendo
en lo esencial como se describe en el ejemplo 1º, fase C,
para obtener ciclohexil-4-hidroxi-1-naftilcetona. El pro-
ducto se añade a una solución de etóxido sódico en alco-
hol etílico, y se trata con un ligero exceso de bromoace-
25 tato de etilo, siguiendo en lo esencialmente el procedimien-
to del ejemplo 1º, fase C, lo que da ácido 4-(ciclohexil-
carbonil)-1-naftiloxiacético. Cantidades equimoleculares
de este producto disuelto en ácido acético y bromo disuel-
to en ácido acético se reúnen despacio, agitando, en tér-



mino de una media hora. Después se vierte la mezcla de reacción en un litro de agua que contiene bisulfito sódico, y al retirarse la fase acuosa queda ácido 4-(1-bromociclohexilcarbonil)-1-naftiloxiacético. Este compuesto bromado se desbroma luego tratándolo con acetato argéntico, procediendo en substancia como se describe en el ejemplo 29, para obtener ácido 4-(1-ciclohexenilcarbonil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 31

10 Acido 4-(α -carboximetilacriloil)-1-naftiloxiacético.

Se disuelve 4-(β -carboxipropionil)-1-naftol (0,05 mol.) en 250 ml. de etanol absoluto que contiene 0,12 mol. de etóxido sódico. Después de tener la solución diez minutos a reflujo, se añaden 20 g. de bromoacetato de etilo (0,12 mol.), y se trata la solución en substancia como se describe en el ejemplo 1^o, fase D; el precipitado, al recristalizar en una mezcla de etanol y agua, dá ácido 4-(β -carboxipropionil)-1-naftiloxiacético, p.fus. 169-171°C. Este producto se convierte luego en el clorhidrato de su base de Mannich, procediendo en lo esencial como en el ejemplo 1^o, fase E, para obtener clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometil- β -carboxipropionil)-1-naftiloxiacético. Tratando este producto con bicarbonato sódico acuoso, en substancia como se describe en el ejemplo 1^o, fase F, se obtiene ácido 4-(α -carboximetilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 32

4-(α -Metilénbutiril)-1-naftiloxiacetamida.

En un balón de 50 ml. se pone ácido 4-(α -metilén-

282313



butiril)-1-naftiloxiacético, obtenido como se describe en el ejemplo 11, fase C (0,02 mol.), cloruro de tionilo (0,04 mol.) y benceno seco (15 ml.). El matraz lleva un condensador de reflujo con tubo desecador. La mezcla se somete a reflujo con tubo desecador. La mezcla se somete a reflujo en un baño de vapor durante una hora, y las sustancias volátiles se retiran por destilación en vacío a unos 60°C. El residuo se recoge en solución acuosa fría de amoníaco al 28% (100 ml.), y el sólido que precipita se retira por filtración, se lava con agua y se deseca en vacío, para obtener 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacetamida.

EJEMPLO 33

Acido α -4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi/propiónico.

Se añade 4-hidroxi-1-butirilnaftona a una solución de etóxido sódico en alcohol etílico, y se hace reaccionar con un ligero exceso de α -bromopropionato de etilo, procediendo en lo esencial como se describe en el ejemplo 12, fase D, para obtener ácido α -(4-butiril-1-naftiloxi)propiónico. Este producto se convierte luego en el clorhidrato de su base de Mannich, esencialmente como se describe en el ejemplo 12, fase E, para obtener clorhidrato de ácido α -4-(α -dimetilaminometilpropionil)-1-naftiloxi/propiónico. El tratamiento de este producto con solución acuosa de bicarbonato sódico, siguiendo en substancia la técnica descrita en el ejemplo 12, fase F, da ácido α -4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi/propiónico.

EJEMPLO 34

Acido 4-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloximetil/benzoico.

FASE A. Preparación de 4-clorometilbenzonitrilo.

Se pone p-tolunitrilo (0,854 mol.) en un frasco

282613



de tres bocas provisto de tubo de admisión y salida de gas, agitador y termómetro. Se inicia la agitación, y se calienta el nitrilo a 120-130°C. Se introduce gas cloro en el líquido a velocidad moderada, y se activa la reacción con una lámpara incandescente. La adición se continúa hasta que el nitrilo absorba 30 g. del gas (unas dos horas). Se deja reposar el material por la noche al aire, y así se forma una masa cristalina, que se lava dos veces con etanol y se seca al aire. La concentración de la solución etanólica a la mitad de su volumen dá 57% de 4-clorometilbenzonitrilo, p.fus. 75-77°C.

FASE B. Preparación de ácido 4-clorometilbenzoico.

Se calienta a reflujo, agitando, 4-clorometilbenzonitrilo (0,164 mol.) con ácido clorhídrico concentrado (500 ml.), durante unas 14 horas. Después de enfriar, queda un sólido que se retira por filtración, se seca en un desecador, y dá 94,5% de ácido 4-clorometilbenzoico, p.fus. 202-203°C.

FASE C. Preparación de 4-clorometilbenzoato de etilo.

Se disuelve ácido 4-clorometilbenzoico (0,156 mol.) en etanol absoluto (225 ml.), y se calienta a 60°C. en un matraz de cuatro bocas provisto de tubo de admisión de gas, termómetro, agitador, condensado de reflujo y tubo desecador. Se inicia la agitación, y se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro durante una hora, manteniendo la temperatura a 50-60°C. Luego se somete la solución una hora a reflujo, se enfría, y se deja reposar durante la noche. Se evapora el etanol en vacío, se recoge el residuo en éter, se lava con carbonato sódico al

282613



5%, se seca, y se evapora hasta obtener un aceite que destila a 91-93°C. y 0,6 mm. de presión, y dá 74% de 4-clorometilbenzoato de etilo.

5

FASE D. Preparación de ácido 4-(4-butiril-1-naftiloximetil)benzoico.

10

Se disuelve 4-hidroxibutironaftona (0,25 mol.) en metanol anhidro (500 ml.), y se añade sodio metálico (0,2 mol.) en porciones. Una vez disuelto todo el sodio, se agrega 4-clorometilbenzoato de etilo (0,125 mol.), y la mezcla se somete 19 horas a reflujo. Se reduce el volumen de metanol a 200 ml; la mezcla se enfría y se filtra, se añade agua, y se extracta aquélla con éter. El extracto etéreo se lava con hidróxido sódico al 5%, se seca, y se evapora para eliminar el éter. El residuo se recoge en hidróxido sódico al 10%, y se calienta dos horas en un baño de vapor, agitando. Después de enfriar y de acidificar con ácido clorhídrico, se obtiene ácido 4-(4-butiril-1-naftiloximetil)-benzoico.

15

20

FASE E. Preparación de ácido 4-4-(α -metilénbutiril)-1-naftiloximetil/benzoico.

25

En un matraz de 100 ml. provisto de tubo desecador, se mezclan ácido 4-(4-butiril-1-naftiloximetil)benzoico (0,015 mol.), paraformaldehido (0,065 mol.) y clorhidrato de dimetilamina (0,045 mol.). El matraz se calienta media hora a 120-130°C. aplicando vacío con aspirador durante un minuto, a intervalos de seis a siete minutos. Luego se recoge la mezcla de reacción en alcohol etílico caliente, y se añade agua en exceso, para precipitar ácido 4-4-(α -metilénbutiril)-1-naftiloximetil/benzoico.

313



EJEMPLO 35

Acido 3-4-(~~6~~-metilenbutiril)-1-naftiloximetil/benzoico.

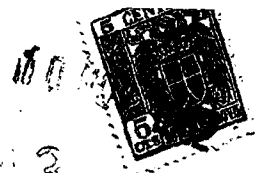
FASE A. Preparación de 3-bromometilbenzoato de metilo.

5 Se pone cloruro de 3-metilbenzoilo (0,68 mol.)
en un matraz de cuatro bocas, provisto de agitador, con-
densador de reflujo, tubo desecador, termómetro y embudo
separador, y se calienta a 180°C. Se inicia la agitación,
manteniendo la temperatura a 180°C., y se añade durante
10 una hora bromo a gotas. Se agita luego la mezcla hora y
media más a 180°C., y se enfría por último. Sin dejar
de agitar, se añade metanol (67 ml.) a gotas a la mezcla
durante una hora. Después se destila la mezcla, para
obtener el producto puro, que cristaliza en reposo. Así
15 se obtiene 50% de 3-bromometilbenzoato de metilo, p.eb.
136-137° a 8 mm. de presión.

FASE B. Preparación de 3-(4-butiril-1-naftiloxi-
metil)-benzoato de metilo.

20 Se disuelve 4-hidroxi-buti-rofenona (0,09 mol.) en
metanol anhidro (200 ml.), y se añade en porciones sodio
metálico (0,075 mol.). Una vez disuelto todo el sodio,
se agrega 3-bromometilbenzoato de metilo (0,044 mol.), y
se somete la mezcla 24 horas a reflujo. Se reduce el vo-
lumen del disolvente a unos 50 ml., y se añaden unos 250 ml
25 de agua. La mezcla se extracta con éter, se lava con hi-
dróxido sódico al 5% y agua, se seca y se evapora, para
obtener 3-(4-butiril-1-naftiloximetil)benzoato de metilo.

FASE C. Preparación de ácido 3-(4-butiril-1-naf-
tiloximetil)benzoico.



Se calienta en un baño de vapor 3-(4-butiril-1-naftiloximetil)benzoato de metilo (0,018 mol.), y se agita durante hora y media con hidróxido sódico al 10% (25 ml). Después de enfriar y acidificar, se obtiene ácido 3-(4-butiril-1-naftiloximetil)benzoico.

FASE D. Preparación de ácido 3-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloximetil/benzoico.

En un matraz de 50 ml. provisto de tubo desecador, se mezclan ácido 3-(4-butiril-1-naftiloximetil)benzoico (0,010 mol.), paraformaldehido (0,1 mol.) y clorhidrato de dimetilamina (0,036 mol.). Se calienta el matraz media hora a 120-130°C., se aplica vacío con aspirador durante un minuto, a intervalos de cinco a seis minutos, y la mezcla de reacción se recoge en alcohol etílico caliente; luego se añade agua en exceso, para obtener ácido 3-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloximetil/benzoico.

EJEMPLO 36

4-(α -Metilenbutiril)-1-naftiloxiacetato de metilo.

Una solución de ácido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético, preparada como se describe en el ejemplo 11, fase C (0,056 mol.), metanol absoluto (100 ml.) y ácido clorhídrico 6n (10 gotas) en etanol, se deja reposar seis días a 25°C. Luego se retira el disolvente en vacío, el residuo se recoge en éter, y se eliminan indicios del ácido libre mediante extracción con solución saturada de bicarbonato sódico. La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro, y luego se elimina el éter por destilación, para obtener 4-(α -metilenbutiril)-

1-naftiloxiacetato de metilo.



EJEMPLO 37

Acido 4- $\sqrt{4}$ -(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi/benzoico.

5

FASE A. Preparación de ácido 4-(1-naftiloxi)benzoico.

10

Se disuelve hidruro sódico (0,063 mol.) en éter etilenglicoldimetílico anhidro (50 ml.). A esta mezcla se añade 0,058 mol. de 1-naftol tan aprisa como lo permita el desprendimiento de hidrógeno gaseoso. El éter glicoldimetílico se evapora en vacío, y deja un sólido seco: Se añade más 1-naftol (0,02 mol.), cobre metálico seco (1 g.) como catalizador, y p-yodo-benzoato de metilo (0,057 mol.), y se mezcla todo bien. Esta mixtura se calienta cinco horas en un baño de metal de Wood a 180-200°C, y al enfriar dá un precipitado que se recoge en acetato de etilo. La solución etilacética se extracta varias veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos acuosos reunidos se acidifican, y dán un precipitado de ácido 4-(1-naftiloxi)benzoico.

15

20

FASE B. Preparación de ácido 3- $\sqrt{4}$ -(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi/benzoico.

25

Siguiendo en substancia la técnica descrita en el ejemplo 8^o, fase B, pero reemplazando el ácido 2-metilnaftiloxiacético allí empleado por una cantidad equivalente de ácido 4-(1-naftiloxi)benzoico, se obtiene ácido 4-(4-butiril-1-naftiloxi)benzoico. Este producto se convierte luego en el clorhidrato de ácido 4- $\sqrt{4}$ -(α -dimetilaminometilbutiril)-1-naftiloxi/benzoico, procediendo en lo esencial como se describe en el ejemplo 1^o, fase E. El tratamiento de este producto con solución saturada de bicarbonato sódico, según se describe en el ejemplo 1^o, fase F,

30

282613



dá ácido 4- $\sqrt{4}$ -(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi/benzoico.

EJEMPLO 38

Acido 4-(α -isopropilidenpropionil)-1-naftiloxiacético.

5

FASE A. Preparación de ácido 4-(α -metilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

10

Se disuelve ácido 4-(α -metilenoisovaleril)-1-naftiloxiacético (preparado como se describe en el ejemplo 21) en alcohol isopropílico, y se hidrogena en presencia de 5% de paladio sobre carbón vegetal, a unos 26°C y 750 mm. de presión, hasta absorber la cantidad requerida de hidrógeno, para obtener ácido 4-(α -metilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

15

FASE B. Preparación de ácido 4-(α -bromo- α -metilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

El producto obtenido en la fase A se bromo, procediendo en lo esencial como se describe en el ejemplo 12, fase B, para obtener ácido 4-(α -bromo- α -metilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

20

FASE C. Preparación de ácido 4-(α -isopropilidenpropionil)-1-naftiloxiacético.

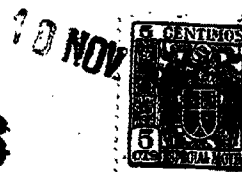
25

El producto bromado obtenido en la fase B se desbroma tratándolo con bromuro de litio en dimetilformamida, siguiendo en substancia la técnica descrita en el ejemplo 12, fase C, para obtener ácido 4-(α -isopropilidenpropionil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 39

Acido 4-senecioid-1-naftiloxiacético.

282613



5 A una solución de trimetilamina (0,4 mol.) en etanol absoluto (150 ml.) se añade ácido 4-(α -bromoiso-valeril)-1-naftiloxiacético (0,035 mol.), preparado como se describe en el ejemplo 2º, fases A a E. Esta solución se carga en una autoclave revestida de vidrio, y se calienta 18 horas a 80°C. Al enfriar y abrir la autoclave, la mezcla de reacción se filtra para retirar cualquier material sólido, y luego se concentra el filtrado a pequeño volumen mediante evaporación en un baño de vapor.

10 El residuo se pone en agua y se acidifica con ácido clorhídrico, y a continuación se extrae en cloroformo. El extracto clorofórmico se extrae con solución de bicarbonato sódico, y el extracto acuoso se trata con carbón vegetal descolorante, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico, para obtener ácido 4-seneciol-1-naftiloxiacético.

15

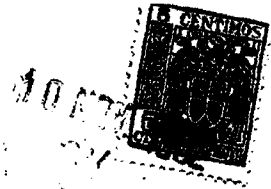
EJEMPLO 40

Acido 4-(α -bromo- β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-(α -clorobutiril)-1-naftiloxiacético.

20 A una suspensión de 0,25 mol. de cloruro de aluminio y 0,05 mol. de ácido 1-naftiloxiacético se añade durante quince minutos, a temperatura ambiente, una solución de 0,055 mol. de cloruro de β -clorobutirilo en 25 ml. de disulfuro de carbono. La mezcla se agita treinta minutos

25 a temperatura ambiente, y se decanta el disulfuro de carbono. Se enfría el residuo en un baño de hielo, y se trata con 125 ml. de agua de hielo y 25 ml. de ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae con éter, y el



extracto se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad en un baño de vapor, para obtener ácido 4-(β -clorobutiril)-1-naftiloxiacético.

5

FASE B. Preparación de ácido 4-(β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

10

Una solución de 0,005 mol. de ácido 4-(β -clorobutiril)-1-naftiloxiacético en 10 ml. de metanol que contiene 0,015 mol. de acetato potásico recién fundido se deja reposar cinco horas a temperatura ambiente, y se concentra hasta sequedad en vacío a la misma temperatura. El residuo se trata con ácido clorhídrico diluido, y el producto se extracta con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad en un baño de vapor, para obtener ácido 4-(β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

15

FASE C. Preparación de ácido 4-(α, β -dibromobutiril)-1-naftiloxiacético.

20

Una solución de 0,02 mol. de bromo en 25 ml. de cloroformo se añade a gotas en 30 minutos a otra de 0,02 mol. de ácido 4-(β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético en 50 ml. de éter, enfriada en un baño de hielo. Después de agitar 45 minutos a temperatura ambiente, la solución se concentra hasta sequedad en vacío, para obtener ácido 4-(α, β -dibromobutiril)-1-naftiloxiacético.

25

FASE D. Preparación de ácido 4-(α -bromo- β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

Una solución de 0,01 mol. de ácido 4-(α, β -dibromobutiril)-1-naftiloxiacético en 50 ml. de metanol que con-



tiene 0,03 mol. de acetato potásico se agita 48 horas a temperatura ambiente, se filtra y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se pone en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y el producto se
5 extracta con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra hasta sequedad, y da ácido 4-(α -bromo- β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 41

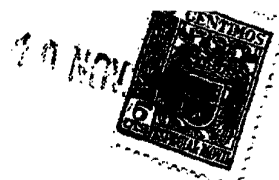
10 Acido 4-(α -bromo- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-(α , β -dibromo- β -fenilpropionil)-1-naftiloxiacético.

Se disuelve ácido 4-(β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético, preparado como se describe en el ejemplo 24
15 (0,075 mol.), en ácido acético (300 ml.) a 50°C., y se añade a gotas en treinta minutos a 40-50°C, agitando, bromo (0,075 mol.) en ácido acético (20 ml.). La mezcla de reacción se vierte luego en un litro de agua que contiene
20 bisulfito sódico (1-2 g.), para obtener ácido 4-(α , β -dibromo- β -fenilpropionil)-1-naftiloxiacético, que puede extraerse en éter, lavarse con agua y secarse sobre sulfato sódico.

FASE B. Preparación de ácido 4-(α -bromo- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

25 Se añade ácido acético (300 ml.) a la solución etérea desecada obtenida según se describe en la fase A de este ejemplo. La mezcla se calienta en baño de vapor, en recipiente abierto, para evaporar el éter. Luego se agrega con cuidado carbonato potásico anhidro, y la mezcla
30 de calienta en baño de vapor durante unas cinco ho-



ras, se enfría y se vierte en un litro de agua; de la solución se separa ácido 4-(α -bromo- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 42

5 Acido 4-(α -metilenisocaproil)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-isocaproil-1-naftiloxiacético.

10 Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8º, fase B, por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de isocaproilo, y siguiendo en lo esencial el procedimiento allí descrito, se obtiene ácido 4-isocaproil-1-naftiloxiacético.

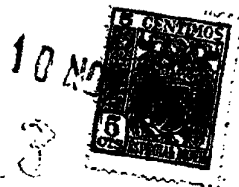
15 FASE B. Acido 4-(α -metilenisocaproil)-1-naftiloxiacético.

20 Reemplazando el ácido 5-butilil-1-naftiloxiacético empleado en el ejemplo 1º, fase E, por una cantidad equivalente de ácido 4-isocaproil-1-naftiloxiacético, y siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 1º, fases E y F, se obtiene ácido 4-(α -metilenisocaproil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 43

Acido 4-(α -hidroxi- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

25 Se disuelve hidróxido potásico (0,0378 mol.) en etanol de 95º (50 ml.), y se elimina por filtración cualquier carbonato potásico insoluble en suspensión. A esta solución se añade ácido 4-(α , β -dibromo- β -fenilpropionil)-



1-naftiloxiacético (0,0126 mol.), preparado como se describe en el ejemplo 41, fase A, y se disuelve por agitación. Luego se mantiene la mezcla unas cuatro horas a 25-30°C., y se retira por filtración cualquier bromuro potásico insoluble. El filtrado se calienta en baño de vapor durante unos siete minutos, se enfría, se vierte en agua y se acidifica con ácido clorhídrico, para obtener ácido 4-(α -hidroxi- β -fenilacriloil)-1-naftiloxiacético.

10

EJEMPLO 44

Acido 4-(α -isopropilidenbutiril)-1-naftiloxiacético, y de ácido 4-(α -etiliden- β -metilbutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-(α -etilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

15

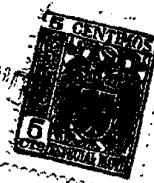
Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8^o, fase B, por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de α -etilisovalerilo, y siguiendo en lo esencial el procedimiento allí descrito, se obtiene ácido 4-(α -etilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

20

FASE B. Preparación de ácido 4-(α -bromo- α -etilisovaleril)-1-naftiloxiacético.

25

Reemplazando el ácido 4-(α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético empleado en el ejemplo 12, fase B, por una cantidad equimolecular de ácido 4-(α -etilisovaleril)-1-naftiloxiacético, y siguiendo en lo esencial el procedimiento allí descrito, se obtiene ácido 4-(α -bromo- α -etilisovaleril)-1-naftiloxiacético.



FASE C. Preparación de ácido 4-(α -isopropilidenbutiril)-1-naftiloxiacético y de ácido 4-(α -etiliden- β -metilbutiril)-1-naftiloxiacético.

5 Reemplazando el ácido 4-(α -bromo- α -etilbutiril)-1-naftiloxiacético empleado en la fase C del ejemplo 12 por una cantidad equimolecular de ácido 4-(α -bromo- α -etilisovaleril)-1-naftiloxiacético, procediendo en lo esencial como allí se describe, se obtienen ácido 4-(α -isopropilidenbutiril)-1-naftiloxiacético y ácido 4-(α -etiliden- β -metilbutiril)-1-naftiloxiacético.

10

EJEMPLO 45

Acido 4-(α -ciclopentanacriloil)-1-naftiloxiacético.

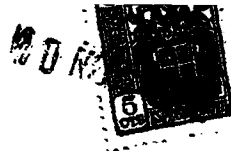
FASE A. Preparación de ácido 4-ciclopentalacetyl-1-naftiloxiacético.

15 Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8^a, fase B, por cantidades equimoleculares de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de ciclopentanacetilo, y siguiendo en lo esencial la técnica allí descrita, se obtiene ácido 4-ciclopentanacetil-1-naftiloxiacético.

20

FASE B. Preparación de ácido 4-(α -ciclopentanacriloil)-1-naftiloxiacético.

25 Reemplazando el ácido 5-butil-1-naftiloxiacético empleado en la fase E del ejemplo 1^a por una cantidad equivalente de ácido 4-ciclopentanacetil-1-naftiloxiacético y procediendo en lo esencial como se describe en las fases E y F del ejemplo 1^a, se obtiene ácido 4-(α -ciclopentanacriloil)-1-naftiloxiacético.



EJEMPLO 46

Acido 4-(α -ciclohexanacriloil)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-ciclohexanacetil-1-naftiloxiacético.

5 Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8^o, fase B, por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de ciclohexanacetilo, y siguiendo en lo esencial la técnica allí descrita, se obtiene ácido 4-ciclohexanacetil-1-naftiloxiacético.

10

FASE B. Preparación de ácido 4-(α -ciclohexanacriloil)-1-naftiloxiacético.

Reemplazando el ácido 5-butil-1-naftiloxiacético empleado en el ejemplo 1^o, fase E, por una cantidad equivalente de ácido 4-ciclohexanacetil-1-naftiloxiacético, y siguiendo en lo esencial el método descrito en el ejemplo 1^o, fases E y F, se obtiene ácido 4-(α -ciclohexanacriloil)-1-naftiloxiacético.

15

EJEMPLO 47

20 Acido 4-(α -metilen- γ -fenilmercaptobutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-(γ -clorobutiril)-1-naftiloxiacético.

Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8^o, fase B, por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de γ -clorobutirilo, y siguiendo en lo esencial el procedimiento allí descrito, se obtiene ácido 4-(γ -clo-

25



robutiril)-1-naftiloxiacético.

FASE B. Preparación de ácido 4-(γ -fenilmercaptobutiril)-1-naftiloxiacético.

5 Una solución de 2,2 ml. de tiofenol en 50 ml. de etanol que contiene 1,12 g. de hidróxido potásico y 2,6 g. de ácido 4-(γ -clorobutiril)-1-naftiloxiacético, se calienta treinta minutos en baño de vapor, se enfría y se vierte en 16 ml. de agua. La solución se acidifica con ácido clorhídrico, y el producto resultante se extracta
10 con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad, para obtener ácido 4-(γ -fenilmercaptobutiril)-1-naftiloxiacético.

15 FASE C. Preparación de ácido 4-(α -metilen- γ -fenilmercaptobutiril)-1-naftiloxiacético.

Reemplazando el ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético empleado en la fase E del ejemplo 1º por una cantidad equivalente de ácido 4-(γ -fenilmercaptobutiril)-1-naftiloxiacético, y siguiendo en lo esencial el procedimiento descrito en el ejemplo 1º, fases E y F, se obtiene ácido 4-(α -metilen- γ -fenilmercaptobutiril)-1-naftiloxiacético.
20

EJEMPLO 48

25 Acido 4-(α -bencilmercaptoacriloil)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-cloroacetil-1-naftiloxiacético.

Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en el ejemplo 8º, fase

10
13
10
13
10
13



B, por cantidades equivalentes de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de cloroacetilo, y siguiendo en lo esencial la técnica allí descrita, se obtiene ácido 4-cloroacetil-1-naftiloxiacético.

5 FASE B. Preparación de ácido 4-(bencilmercaptoacetil)-1-naftiloxiacético.

10 Reemplazando el ácido 4-(γ -clorobutiril)-1-naftiloxiacético y el tiofenol empleados en el ejemplo 47, fase B, por cantidades equivalentes de ácido 4-cloroacetil-1-naftiloxiacético y bencilmercaptan, y procediendo en substancia como allí se describe, se obtiene ácido 4-bencilmercaptoacetil-1-naftiloxiacético.

15 FASE C. Preparación de ácido 4-(α -bencilmercaptoacrilóil)-1-naftiloxiacético.

20 Reemplazando el ácido 5-butil-1-naftiloxiacético empleado en la fase E del ejemplo 1º por una cantidad equivalente de ácido 4-bencilmercaptoacetil-1-naftiloxiacético, y siguiendo en lo esencial la técnica descrita en las fases E y F del ejemplo 1º, se obtiene ácido 4-(α -bencilmercaptoacrilóil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 49

Clorhidrato de ácido 4-(α -dimetilaminometilacrilóil)-1-naftiloxiacético.

25 Una mezcla de 0,02 mol. de ácido 4-acetil-1-naftiloxiacético, preparado como se describe en el ejemplo 24, 0,045 mol. de clorhidrato de dimetilamina, 0,07 mol. de paraformaldehido, y 10 ml. de ácido acético glacial, se calienta 24 horas en un baño de vapor y se concentra hasta sequedad en vacío, para obtener clorhidrato de áci-



282013

do 4-(α -dimetilaminometilacriloil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 50

Acido 4-(α -metilen- β -trifluorometilbutiril)-1-naftiloxi-
acético.

5

FASE A. Preparación de ácido 4-(β -trifluorometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

10

Se añade en porciones cloruro de aluminio(0,28 mol.) durante 45 minutos, a una mezcla de 0,093 mol. de ácido 1-naftiloxiacético y 0,095 mol. de cloruro de β -trifluorometilbutirilo en 250 ml. de disulfuro de carbono enfriado en un baño de hielo. Se agita la mezcla cinco horas a temperatura ambiente, y se deja a esta temperatura otras 18 horas. Luego se trata en lo esencial como se describe en el ejemplo 8^o, fase B, y dá ácido 4-(β -trifluorometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

15

FASE B. Preparación de ácido 4-(α -metilen- β -trifluorometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

20

Reemplazando el ácido 4-acetil-1-naftiloxiacético empleado en el ejemplo 49 por una cantidad equivalente de ácido 4-(β -trifluorometilbutiril)-1-naftiloxiacético, y procediendo en lo esencial como se describe allí, se obtiene ácido 4-(α -metilen- β -trifluorometilbutiril)-1-naftiloxiacético.

25

EJEMPLO 51

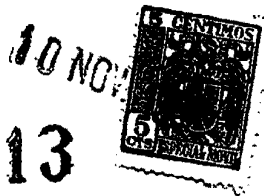
Acido 4-(α -fenoxiacriloil)-1-naftiloxiacético.

FASE A. Preparación de ácido 4-fenoxiacetil-1-naftiloxiacético.

30

Una solución de ácido 4-cloroacetil-1-naftiloxiacético, preparada como se describe en el ejemplo 48, fa-

282613



se A (0,01 mol.) y fenol (0,02 mol.) en 50 ml. de agua y 4 ml. de hidróxido sódico acuoso al 20%, se calienta una hora en baño de vapor, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico, y da ácido 4-fenoxiacetil-1-naftiloxiacético.

5 FASE B. Preparación de ácido 4-(α -fenoxiacriloil)-1-naftiloxiacético.

Se calienta dos horas en baño de vapor una mezcla de ácido 4-fenoxiacetil-1-naftiloxiacético (C,C22 mol.), clorhidrato de dimetilamina (1,8 g.), paraformaldehído (1,5 g.), ácido acético (2 gotas) y alcohol isopropílico. Luego se calienta otros cinco minutos en baño de vapor con 200 ml. de agua y 25 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico, se enfría, se acidifica y se extracta con benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, para obtener ácido 4-(α -fenoxiacriloil)-1-naftiloxiacético.

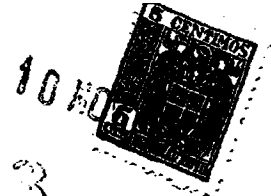
EJEMPLO 52

Acido α -(4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

20 FASE A. Preparación de ácido α -(4-butiril-1-naftiloxi)-isovaleriánico.

25 Siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el ejemplo 12, fase D, pero reemplazando la 5-hidroxi-1-butironaftona y el bromoacetato de etilo por cantidades equimoleculares de 4-hidroxi-1-butironaftona y α -bromoisovalerianato de etilo, y procediendo en substancia como allí se describe, se obtiene ácido α -(4-butiril-1-naftiloxi)isovaleriánico.

FASE B. Preparación de ácido α -(4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi)isovaleriánico.



Reemplazando el ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético empleado en la fase E del ejemplo 1º por una cantidad equivalente de ácido α -(4-butiril-1-naftiloxi)isovaleriánico, y procediendo en lo esencial como se describe en las fases E y F del ejemplo 1º, se obtiene ácido α -4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxi/isovaleriánico.

EJEMPLO 53

N-Metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacétamida.

Este producto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 32, pero reemplazando la solución de amoniaco allí empleada por una cantidad equivalente de metilamina, a fin de obtener N-metil-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacetamida.

EJEMPLO 54

1-4-(α -Metilenbutiril)-1-naftiloxiacetil/piperidina.

Reemplazando el amoniaco acuoso empleado en el ejemplo 32 por una cantidad equivalente de piperidina, y siguiendo en lo esencial la técnica allí descrita, se obtiene 1-4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacetil/piperidina.

EJEMPLO 55

4- α -Metilen- γ -(4-morfolinil)-butiril/1-naftiloxiacetato de etilo

FASE A. Preparación de clorhidrato de 4- γ -(4-morfolinil)-butiril/1-naftiloxiacetato de etilo.

Una solución de 0,02 mol. de ácido 4-(γ -clorobutiril)-1-naftiloxiacético, preparada como se describe en

10 NOV



5 el ejemplo 47, fase A, 50 mg. de yoduro potásico, y 0,1 mol. de morfolina en 30 ml. de benceno, se calienta 24 horas a reflujo, se filtra, y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se calienta dos horas a reflujo con 50 ml. de cloruro de hidrógeno al 30% en alcohol, y la solución se concentra hasta sequedad en vacío. Se añade bicarbonato sódico acuoso, y se extracta la mezcla con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad en el baño de vapor. El residuo se trata con cloruro de hidrógeno en alcohol, y da clorhidrato de 4- γ -(4-morfolinil)-butiril-1-naftiloxiacetato de etilo.

15 FASE B. Preparación de 4- α -metilen- γ -(4-morfolinil)-butiril-1-naftiloxiacetato de etilo.

20 Reemplazando el ácido 5-butiril-1-naftiloxiacético empleado en el ejemplo 1^o, fase E, por una cantidad equivalente de clorhidrato de 4- γ -(4-morfolinil)-butiril-1-naftiloxiacetato de etilo, y siguiendo en lo esencial la técnica descrita en el ejemplo 1^o, fases E y F, se obtiene 4- α -metilen- γ -(4-morfolinil)-butiril-1-naftiloxiacetato de etilo.

EJEMPLO 56

Acido 4-(α -isobutilidenpropionil)-1-naftiloxiacético.

25 Reemplazando el ácido 4-(α -metilenisovaleril)-1-naftiloxiacético empleado en el ejemplo 38, fase A, por una cantidad equivalente de ácido 4-(α -metilenisocaproil)-1-naftiloxiacético, preparado como se describe en el ejemplo 42, y procediendo en lo esencial de acuerdo con

10 NOV.



el ejemplo 38, fases A a C, se obtiene ácido 4-(α -isobutilidenpropionil)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 57

Acido 4-(α -propilidenvaleril)-1-naftiloxiacético.

5 FASE A. Preparación de ácido 4-(α -propilvaleril)-1-naftiloxiacético.

Reemplazando el ácido 2-metil-1-naftiloxiacético y el cloruro de butirilo empleados en la fase B del ejemplo 8^a por cantidades equimoleculares de ácido 1-naftiloxiacético y cloruro de α -propilvalerilo, y procediendo en lo esencial como allí se describe, se obtiene ácido 4-(α -propilvaleril)-1-naftiloxiacético.

FASE B. Acido 4-(α -propil- α -bromovaleril)-1-naftiloxiacético.

15 A una solución de ácido 4-(α -propilvaleril)-1-naftiloxiacético (0,0374 mol.) en 200 ml. de ácido acético, se añaden, agitando, 2 gotas de ácido bromhídrico al 48%, y luego, también a gotas, bromo (0,0374 mol.) en 50 ml. de ácido acético. Terminada la adición, se agita quince minutos la mezcla, y se vierte en un litro de agua que contiene 2 g. de bisulfito sódico. El sólido separado se recoge en un filtro, se lava con agua y se seca al aire, para obtener ácido 4-(α -propil- α -bromovaleril)-1-naftiloxiacético.

25 FASE C. Preparación de ácido 4-(α -propilidenvaleril)-1-naftiloxiacético.

La bromocetona preparada como se describe en la fase B de este ejemplo (0,0185 mol.) se disuelve en 400 ml. de benceno caliente. Se agrega despacio acetato ar-



287313

géntico (0,024 mol.), con agitación mecánica. Se calienta la mezcla unas cinco horas y media, y después se acidifica con ácido clorhídrico 6n. Las sales argentícas formadas se retiran por filtración; se separa la capa benecénica, se le añaden 2 g. de carbón vegetal descolorante, y se mantiene la mezcla 48 horas a 25-30°C. Se filtra la solución, se diluye con éter y se extracta con solución de bicarbonato sódico al 5%. El extracto acuoso se trata con carbón vegetal descolorante, se acidifica, y dá ácido 4-(α -propilidenvaleril)-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 58

Acido 4- α -(carboximetilmercaptometil)-butiril-1-naftiloxiacético.

Se calientan unos cinco minutos en baño de vapor cantidades equimoleculares de ácido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético, preparado como se describe en el ejemplo 11, y de ácido tioglicólico. El producto que se forma al enfriar es ácido 4- α -(carboximetilmercaptometil)-butiril-1-naftiloxiacético.

EJEMPLO 59

Acido 4-(β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

Una solución de ácido 4-(β -clorobutiril)-1-naftiloxiacético, preparada como se describe en el ejemplo 40, fase A, en 10 ml. de metanol que contiene 0,015 mol. de acetato potásico recién fundido, se deja reposar cinco horas a temperatura ambiente, y luego se concentra hasta sequedad en vacío a la misma temperatura. El residuo se disuelve en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y el producto se extracta con éter. El extracto

28233



etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad en baño de vapor, para obtener ácido 4-(β -metilacriloil)-1-naftiloxiacético.

5

EJEMPLO 60

Sal sódica del ácido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético.

10

Una solución acuosa de ácido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético, preparada como se describe en el ejemplo 11, se neutraliza exactamente con una solución acuosa de hidróxido sódico. La solución se liofiliza luego, y se obtiene la sal sódica del ácido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético, en forma de polvo blanco.

15

Pueden prepararse formas adecuadas de aplicación de los productos obtenidos según este invento como se describe más abajo, o por otros métodos conocidos, a fin de administrarlos en el tratamiento de afecciones resultantes de una concentración excesiva de electrolitos en el organismo, o de una retención excesiva de líquido, como ocurre en los estados adematosos derivados, por ejemplo, de una insuficiencia cardíaca congestiva. Se apreciará que las dosis de los nuevos compuestos según este invento varían dentro de un amplio margen, según la edad y el peso de cada paciente, la dolencia particular de que se trate y la potencia relativa del diurético elegido.

20

25

Por eso es posible facilitar al médico tabletas, píldoras, cápsulas y similares con 25, 50, 100, 150, 250, 500 mg. y más de substancia activa, para el ajuste sintomático de



282613

las dosis a los respectivos pacientes.

Una forma conveniente de estos productos se puede preparar mezclando 50 mg. del ácido naftiloxiacético, como el ácido 4-(α -metilenbutiril)-1-naftiloxiacético, con 150 mg. de lactosa, y cargando los 200 mg. de la mezcla en una cápsula n^o 3 de gelatina. De manera análoga, empleando más principio activo y menos lactosa, es posible cargar otras dosis en cápsulas n^o 3 de gelatina; y si hace falta asociar más de 200 mg. de ingredientes, pueden emplearse cápsulas mayores. Pueden prepararse comprimidos, pildoras u otras formas medicamentosas para incorporar los compuestos de ácido naftiloxiacético según este invento por métodos corrientes, y, si se quiere, es posible elaborar el producto en forma de elixires o de soluciones inyectables, por métodos bien conocidos en farmacia.

También se ha pensado en combinar dos o más de los compuestos según este invento en una sola dosis, o asociar uno o varios de estos compuestos con otros diuréticos o hipotensores conocidos, o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos que interesen, en una sola forma farmacéutica.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento de obtención de compuestos de naftaleno, especialmente un (α -alquilidenacil)-naftiloxiderivado de un ácido orgánico monocarboxílico, el cual comprende convertir un ácido acil-naftiloximonocarboxílico

282613



(alifático-saturado) en sal de una base de Mannich, que, por tratamiento con una base débil, forma el (α -alquilidenacil)naftiloxiderivado de un ácido orgánico monocarboxílico.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de la base de Mannich se prepara haciendo reaccionar el ácido acil-naftiloximonocarboxílico (alifático-saturado) con una sal de una amina secundaria elegida entre dilevilalquilamina, piperidina y morfina, en presencia de formaldehído o de paraformaldehído.

10

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la base débil empleada es bicarbonato sódico, y la reacción se efectúa con calor o sin él.

15

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el ácido acil-naftiloximonocarboxílico (alifático-saturado) se prepara haciendo reaccionar un éster de ácido α -halomonocarboxílico con un acilnaftol (alifático-saturado), e hidrolizando el éster así formado, para obtener el ácido que interesa.

20

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el éster de ácido α -halomonocarboxílico es un haloacetato, y el producto final es un ácido (α -alquilidenacil)naftiloxiacético.

25

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 4 o 5, en el que la hidrólisis se efectúa con un ácido.

30

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el ácido acilnaftiloximonocarboxílico (alifático-saturado) se prepara mediante reacción de un ácido naftiloximonocarboxílico con un haluro de acilo (alifático-saturado), de acuerdo con la reacción de Frie-



282613

del-Crafts, para obtener el ácido acinaftilmonocarboxílico (alifático-saturado) que interese.

5

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ácido naftiloximonocarboxílico reaccionante es un ácido naftiloxiacético.

9.- Procedimiento de obtención de compuestos de naftaleno.

Esta memoria consta de ochenta y tres páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 10 NOV 1952

P. A.