

293 853



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

a favor de

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

por:

" Procedimiento para preparar derivados sustituidos de
ácido acético "

=====;oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de β -amino-
acilfenilcompuestos en los que el anillo de fenilo está li-



293853

gado además a un componente ácido carboxílico orgánico, por mediación de oxígeno o azufre, y el citado anillo tiene otros n sustitutos (n es un número entero, de 0 a 4), así como de sus sales, amidas y ésteres. Más concretamente, el invento se refiere a la obtención de sales de α -(aminometil)-acilfenilcompuestos en los que dicho componente ácido carboxílico orgánico se elige entre un ácido alcanoico y un ácido carboxílico orgánico con un anillo hexá-

5

Una forma más específica del invento se refiere a la obtención de β -aminoacilfenoxi- y β -aminoacilfenilmercaptoderivados de ácidos monocarboxílicos en los que la fracción monocarboxílica proviene de un ácido alifático, alifático-aromático, o aromático-monocarboxílico. Estos compuestos se pueden representar por la fórmula de estructura indica por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R^2 se escoge del grupo integrado por

10

15

hidrógeno,

radicales halógenos o halogenoides,

20

hidroxilo,

radicales levialifáticos, levialifatiloxi o levialifatiltio,

de cadena recta o ramificada,

saturados o insaturados, con grupos sustitutos

25

alquilo,

amino, en particular aminosustituido,

halogenoide,

carboxilo o carboxilo sustituido,

alquiltio,

30

arilo o arilo sustituido, especialmente un arilo mononuclear, como fenilo, halofenilo, levialquilfenilo o levialcoxifenilo,



arilitio,

293853

heterocíclico, especialmente piperidino, 1-pi-
rrolidinilo, morfolino y similares;

5 alicíclicos no sustituidos o sustituidos, con el
grupo sustituido, por ejemplo, levialquilo;

10 arilo o ariloxi, especialmente
fenilo o fenoxi, donde la fracción arilo (feni-
lo) puede no estar sustituida, o llevar un
sustituto como levialquilo, halógeno o levial-
coxilo.

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden representar, respectivamente, un
grupo igual o diferente elegido entre

hidrógeno;

halógeno o halogenoide;

15 radical levialifático
de cadena recta o ramificada;

radical levialifatiloxi o levialifatiltio
de cadena recta o ramificada;
no sustituido o con un sustituto como carboxilo,

20 hidroxilo ligado a la posición 2 ó 6,

nitro;

amino, especialmente acilamino, como acetilamino,

25 arilo, especialmente fenilo
no sustituido o sustituido, por ejemplo, con un
halógeno o levialquilo;

o donde R^3 , R^4 y/o R^5 , R^6 pueden estar además ligados en-
tre sí para formar, con los carbonos del anillo a que es-
tán ligados, un anillo carbocíclico de cinco o seis miem-
bros;

30 A representa oxígeno o azufre;

B designa un grupo divalente

alifático;

aromático, con preferencia un grupo fenilo, o

alifático-aromático, con preferencia fenil-levialquilo;

35 X representa un grupo

hidroxilo;



293853

alcoxilo no sustituido o sustituido con uno o varios radicales dialifatilamino o similares,

5

amino, por ejemplo, de estructura $-NR^7R^8$, donde R^7 y R^8 son grupos iguales o diferentes, alifáticos no sustituidos o sustituidos, o aromáticos no sustituidos o sustituidos, especialmente fenilo sustituido, o

10

R^7 , R^8 pueden unirse entre sí para formar, con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, un anillo que contiene uno o más heteroátomos, como morfolino, piperacínilo, 1-pirrolidinilo, piperidino y similares

hidracino, con preferencia sustituido, y mejor un 2,2-dilevialquilhidracino;

15

Y , Y^1 pueden denotar respectivamente un grupo igual o distinto, elegido entre

levialquilo, como metilo y sus análogos,

20

o estar unidos entre sí directamente, o por medio de un heteroátomo, para formar con el átomo de nitrógeno a que están ligados un anillo heterocíclico, como piperidino o similares.

25

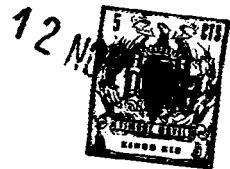
En las definiciones que preceden, y en las reivindicaciones, el término "halógeno" comprende grupos halogénoides, y representa cloro, bromo, yodo, flúor, grupos halometilo, especialmente triclorometilo, trifluorometilo y similares. Igualmente, en las anteriores definiciones y en las reivindicaciones, la palabra "amino" denota grupos amino primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios, y sus análogos, así como las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos.

30

Los β -acilfenoxi- o β -acilfenilmercaptocompuestos, o sus sales, de la estructura antes expuesta, poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas, y son útiles por ello para el tratamiento de muchas dolencias resultantes de una excesiva retención de agua y/o de electró-

35

280000



litos, en particular iones de sodio, cloruro o sodio y cloruro, como edemas y otras afecciones asociadas a retención de electrólitos o líquido.

5 Los citados compuestos se preparan según este invento mediante la reacción representada por la Fórmula 2.

10 Los compuestos del ácido (β -aminoacil)-fenoxiacético (VIII), según el invento se preparan ventajosamente haciendo reaccionar el acilcompuesto saturado (VII) o su éster con una sal de amina secundaria de fórmula YY^1NH (donde Y, Y^1 tienen la significación ya dicha), en presencia de formaldehído o paraformaldehído. La reacción se puede efectuar con un disolvente o sin él. Los cuerpos reaccionantes se mezclan y calientan, o bien se someten a reacción en un medio acuoso o en presencia de un disolvente orgánico, con preferencia metanol, etanol u otro alcohol. Se pueden obtener diversas sales formando previamente las sales de la amina reaccionante con el ácido elegido. Se producen sales preferidas con halohidratos, especialmente clorhidratos y bromhidratos.

20 Compuestos en los que X representa una amida, una hidrazina o un grupo alcoxi pueden prepararse por métodos conocidos, convirtiendo el producto VIII en su cloruro de ácido, y haciendo reaccionar luego éste con la amina, la hidrazina o el alcohol que interese, para formar la amida, la hidrazina y el éster del producto VIII.

25 Aunque, con el fin de simplificar, el esquema de reacción precedente ilustra la preparación de ácidos p- (β -aminoacil)-fenoxiacéticos, debe entenderse que dicho esquema y la reacción antes descrita sirven para preparar los otros isómeros de posición, y que ilustran asimismo

30



un método para preparar otros β -aminoacilfenilcompuestos en los que el ciatado anillo de fenilo está ligado a un radical ácido carboxílico orgánico por mediación de oxígeno o de azufre, así como sus sales, ésteres y amidas.

5 Preparación de ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII).

En general, los ácidos acilfenoxiacéticos saturados intermedios (VII) pueden obtenerse por uno de dos métodos, a partir de los fenoles conocidos (I), según muestra el esquema de reacción indicado por Fórmulas 3.

10 Uno de los métodos ilustrados comprende calentar el fenol (I) con un exceso de ácido cloroacético, en presencia de 2 moles, por lo menos, de un hidróxido de metal alcalino, para formar el ácido fenoxiacético (VI).

15 Los ácidos fenoxiacéticos (VI) se convierten luego en ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII), mediante la reacción de Friedel-Craft, en la que participan un haluro de acilo, R^2CH_2COCl , y el compuesto VI, en presencia de cloruro de aluminio. La reacción es posible con disolvente, como disulfuro de carbono, o sin él. El producto VII se puede convertir en un éster por reacción con un alcohol, del modo usual. Como se ha indicado, los ésteres pueden convertirse en los del ácido (β -aminoacil)-fenoxialifático.

20 El procedimiento anterior, que corresponde a la preparación de ácidos acilfenoxialifáticos, puede adaptarse para preparar también los ácidos acilfenilmercaptoalifáticos.

Aunque este método tiene limitadas aplicaciones, es el de elección cuando llega el caso, por constituir la

2,31853



marcha más directa.

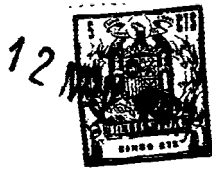
5 Un segundo método, algo más largo, tiene una utilidad más amplia. En éste, el fenol (I) se convierte en el correspondiente anisol (II) o (fenetol) por métodos conocidos, como el de reacción con sulfato de dimetilo o de dietilo en presencia de una base, hidróxido sódico o potásico. El anisol (II) o (fenetol) se hace reaccionar luego con el haluro de acilo, R^2CH_2COCl , en presencia de cloruro de aluminio anhidro y de un disolvente como ligroína o disulfuro de carbono. El acilanol (III) o (acilfenetol) se convierte seguidamente en el respectivo acilfenol (IV) por tratamiento con más cloruro de aluminio en un disolvente como heptano.

15 El acilfenol (IV) puede convertirse luego en el ácido acilfenoxiacético (VII) por reacción con un ácido haloalifático (mejor ácido cloroacético) en presencia de hidróxido sódico o potásico.

20 Alternativamente, el compuesto VII se puede preparar a partir del compuesto IV por un procedimiento en dos tiempos, donde el acilfenol (IV) se trata con una suspensión de hidruro sódico en éter etilenglicoldimetílico (gline) o de (óxido sódico en etanol), y se hace reaccionar luego con un éster de ácido haloalifático, como bromoacetato de etilo, para formar un éster de ácido acilfenoxiacético (V). La hidrólisis del éster V con una base acuosa o alcohólica produce el compuesto VII.

25 Si bien, para simplificar, el esquema de reacción que ilustra la preparación de los ácidos acilfenoxiacéticos (VII) expone la de ácidos para-acilfenoxiacéticos, los métodos antes representados y descritos pueden emplearse

30



5 para obtener también los otros isómeros de posición. Pero a veces conviene más preparar los orto-isómeros por el reajuste de Fries, que se reproduce a continuación. Los radicales R de las fórmulas de estructura indicadas en las Fórmulas 4 están ligados al núcleo de fenilo de manera que dejan una de las posiciones orto sin sustituir.

10 Según el método de reajuste de Fries indicado, el fenol (I) se esterifica primero por reacción con el haluro de acilo, R^2CH_2COCl , para formar el correspondiente éster fenólico (XII), que se reajusta a orto-acilfenol (IVa) después de calentar con cloruro de aluminio. La conversión del orto-acilfenol (IVa) en el ácido orto-acilfenoxiacético (VIIa) buscado, mediante

- 15 a) tratamiento con ácido cloroacético en presencia de una base, o
- b) reacción de IVa con hidruro o alcóxido sódico, seguida de reacción con un éster de ácido haloacético, para formar Va, que se hidroliza a VIIa,

20 sigue en sustancia las mismas técnicas ya descritas para convertir IV en VII, o para convertir IV a V y a VII. El reajuste de Fries, especialmente útil para preparar los orto-isómeros, sirve también para obtener para-isómeros.

25 La exposición que precede bosqueja métodos generales adecuados para preparar los nuevos compuestos de este invento; pero debe entenderse que tanto esos métodos como los descritos en los ejemplos que siguen, dan simplemente una idea de los que pueden emplearse, y no limitan el invento a ellos nada más, ni a los compuestos descritos en particular.

30 Los siguientes ejemplos ilustran diversos métodos por los cuales pueden prepararse los acilfenoles de parti-

293853

12



5 da. Los ejemplos completos, en unión de la tabla I, exponen la preparación y proporcionan las constantes físicas de todos los acilfenoles utilizados en la síntesis de los nuevos compuestos según este invento no descritos antes en la bibliografía disponible.

El ejemplo 1^a presenta la preparación de un acilfenol (IV) partiendo de un anisol (II).

EJEMPLO 1^a.

2',3'-Dicloro-4'-hidroxi-1-ciclopentan-acetofenona.

10 A una mezcla de 2,3-dicloroanisol (38,8 g., 0,213 mol.) y cloruro de ciclopentanacetilo (25 g., 0,17 mol.) en disulfuro de carbono (250 ml.), se añade, con agitación, cloruro de aluminio (46,6 g., 0,35 mol.). La mezcla se calienta luego cinco horas a 50-60°C. Se retira el disulfuro de carbono por destilación, se añaden heptano (200 ml.) y cloruro de aluminio (26,67 g., 0,2 mol.), y la mezcla se agita y calienta dos horas en baño de vapor. Se decanta el disolvente, y se añade despacio agua de hielo (400 ml.), enfriando por fuera en un baño de hielo. A esto sigue la adición de ácido clorhídrico concentrado (40 ml.), y la extracción con éter. El extracto etéreo se lava con agua, y se evapora después el éter. El residuo se añade a una solución de hidróxido sódico al 10% (160 ml.), y la mezcla se calienta durante tres horas en un baño de vapor, para saponificar el éster que haya podido formarse. Después de acidificar con ácido clorhídrico, se obtiene 2',3'-dicloro-4'-hidroxi-1-ciclopentanacetofenona, p.fus. 86-88°C., en cantidad de 28 gramos. Después de cristalizar en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, y de recrystalizar en

15

20

25

293853

12 NOV 1963



ciclohexano, el producto funde a 87-88°C.

Análisis para $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,17; Cl, 25,96.

Hallado: C, 57,77; H, 5,10; Cl, 25,80.

5 El ejemplo 2º ilustra un método para preparar con un fenol (I) los ésteres fenólicos (XII) empleados en el reajuste de Fries.

EJEMPLO 2º.

Propionato de 3-clorofenilo.

10 Se añade poco a poco 3-clorofenol (1,1 mol.) a cloruro de propionilo (101,5 g., 1,1 mol.); la mezcla se calienta luego en baño de vapor durante una hora, y se destila para obtener propionato de 3-clorofenilo, p.eb. 122,5°C. a 16 mm. de presión; $n_D^{25} = 1,5105$.

15 Análisis para $C_9H_9ClO_2$:

Calculado: C, 58,55; H, 4,91; Cl, 19,20.

Hallado: C, 58,79; H, 5,00; Cl, 19,26.

20 Los siguientes ejemplos 3º a 5º ilustran el reajuste de Fries del compuesto XII a compuesto IVa. El procedimiento del ejemplo 3º se realiza a 140°C.; los de los ejemplos 4º y 5º, entre 90º y 100°C.

EJEMPLO 3º.

2-Propionil-5-clorofenol.

25 En un matraz redondo de un litro se pone propionato de 3-clorofenilo (147 g., 0,8 mol.) procedente del ejemplo 2º, y se añade despacio cloruro de aluminio anhidro (128 g., 0,96 mol.), agitando y enfriando a 30-40°C. Luego se sumerge el matraz en un baño de metal a 140°C., y se mantiene 20 minutos a esta temperatura; seguidamente se



5 enfría despacio, haciéndolo girar poco a poco. Se añade benceno (150 ml.), y se descompone el complejo de aluminio por adición cuidadosa de ácido clorhídrico 3n, enfriando. Se separa el benceno, se lava con ácido clorhídrico 3n y con agua, se evapora, y el residuo se recoge en éter y se extracta con 500 ml. de hidróxido sódico al 5% en varias porciones. El extracto acuoso se acidifica con ácido clorhídrico 12n, y el aceite separado se extracta con éter. La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico; se evapora luego el éter, y se destila el residuo, que da 2-propionil-5-clorofenol, p.eb. 130-140°C. a 60 mm. de presión; p.fus. 45-47°C; rendimiento, 78,5 gramos.

10

Análisis para $C_9H_9ClO_2$:

Calculado: C, 58,55; H, 4,91; Cl, 19,21.

15 Hallado: C, 58,50; H, 5,12; Cl, 19,08.

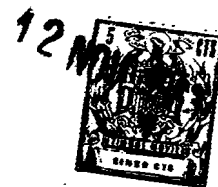
EJEMPLO 4.

2-Butiril-3,5-dimetilfenol.

A una solución de 0,15 mol. de 3,5-dimetilfenol en 60 ml. de piridina, se añade en quince minutos 0,18 mol. de cloruro de butirilo, enfriando en baño de hielo. Se deja reposar la mezcla una hora a temperatura ambiente, se diluye con 300 ml. de agua, y da un producto oleoso, que se recoge en éter. La solución etérea se lava bien con ácido diluido y agua, se deseca, y se evapora el éter, para obtener el éster butírico de 3,5-dimetilfenol. El éter se mezcla con 0,29 mol. de cloruro de aluminio, y se calienta luego 1,6 horas en baño de vapor. La mezcla reaccionante se vierte sobre hielo, y el producto sólido obtenido se recristaliza en ciclohexano, para obtener 2-butiril-3,5-

20

25



293853

dimetilfenol, p.fus. 57-58,5°C.

Análisis para $C_{12}H_{16}O_2$:

Calculado: C, 74,97; H, 8,39.

Hallado: C, 74,63; H, 8,35.

5

EJEMPLO 5º.

2-Butiril-3,5-diclorofenol.

Este producto se prepara siguiendo en lo esencial la misma técnica del ejemplo 4º, con 24,4 g. (0,15 mol.) de 3,5-diclorofenol y 19,3 g. (0,18 mol.) de cloruro de butirilo. El procedimiento da 33,2 g. del éster butírico líquido de 3,5-diclorofenol y 21,5 g. de 2-butiril-3,5-diclorofenol, que, recristalizado en ligroína, funde a 45-48°C. Otra recristalización en el mismo disolvente da el producto con p.fus. a 47-48,5°C.

10

15

Análisis para $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 51,52; H, 4,32.

Hallado: C, 52,37; H, 4,35.

Los ejemplos 6º a 9º describen otros métodos, no representados en los esquemas de reacción anteriores, y que pueden servir para preparar acilfenoles.

20

Los ejemplos 6º y 7º ilustran concretamente la conversión de benzaldehído para formar un acilfenol.

EJEMPLO 6º.

2',6'-Dicloro-3'-hidroxibutiropfenona.

25

Fase A. Preparación de alcohol 2,6-dicloro-3-metoxi- α -propilbencílico.

Se añade 2,6-dicloro-3-metoxibenzaldehído (109 g., 0,53 mol.) durante media hora a una solución de bromuro de



propilmagnesio en 600 ml. de éter, preparada con 72,4 g. (0,59 mol.) de bromuro de propilo y 14,4 g. (0,59 mol.) de magnesio. La mezcla se tiene hora y media a reflujo, y se vierte en ácido clorhídrico diluido frío como hielo. Se separa la capa etérea, se lava con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. La evaporación del éter da 126 g. de alcohol 2,6-dicloro-3-metoxi- α -propilbencílico, en forma de aceite amarillento.

Fase B. Preparación de 2',6'-dicloro-3'-metoxibutirofenona.

Se calienta una hora en baño de vapor una solución de 126 g. (0,51 mol.) de alcohol 2,6-dicloro-2-metoxi- α -propilbencílico y 98,5 g. (0,33 mol.) de dicromato sódico deshidratado en 150 ml. de agua y 400 ml. de ácido acético. La solución se diluye con 2,5 litros de agua, para obtener un producto oleoso, que se recoge en éter. Se lava la solución etérea con agua y con solución de bicarbonato sódico, y se deseca sobre sulfato sódico. Evaporando el éter, quedan 119 g. de 2',6'-dicloro-3'-metoxibutirofenona, en forma de aceite amarillo.

Fase C. Preparación de 2',6'-dicloro-3'-hidroxibutirofenona.

Una mezcla de 119 g. (0,48 mol.) de 2',6'-dicloro-3'-metoxibutirofenona y 191 g. (1,44 mol.) de cloruro de aluminio en 600 ml. de heptano, se agita y calienta en baño de vapor durante 2 1/2 horas. El heptano se decanta luego del precipitado viscoso, que se hidroliza añadiendo hielo y ácido clorhídrico diluido. El producto oleoso obtenido se recoge en éter, y se purifica por destilación; así se obtienen 76,5 g. de 2',6'-dicloro-3'-hidroxibutirofenona, p.eb.



148-150°C/1,5 mm.; $n_D^{28} = 1,5558$.

Análisis para $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 51,52; H, 4,32.

Hallado: C, 51,67; H, 4,57.

5

EJEMPLO 7^o.

2'-Cloro-3'-hidroxibutirofenona.

Fase A. Preparación de alcohol 2-cloro-3-metoxi- α -propilbencílico.

10

Siguiendo en lo esencial la técnica descrita en ejemplo 6^oA, pero reemplazando el 2,6-dicloro-3-metoxibenzaldehído por una cantidad equimolecular de 2-cloro-3-metoxibenzaldehído, se obtiene 97% de alcohol 2-cloro-3-metoxi- α -propilbencílico.

15

Fase B. Preparación de 2'-cloro-3'-metoxibutirofenona.

20

Siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en la fase B del ejemplo 6^o, pero reemplazando el alcohol 2,6-dicloro-3-metoxi- β -propilbencílico por una cantidad equimolecular de 2-cloro-3-metoxi- α -propilbencílico, se obtiene 2'-cloro-3'-metoxibutirofenona, p.eb. 174-180°C. a 22 mm. de presión; $n_D^{28} = 1,5375$.

25

Fase C. Preparación de 2'-cloro-3'-hidroxibutirofenona.

Reemplazando la 2',6'-dicloro-3'-metoxibutirofenona empleada en la fase C del ejemplo 6^o por una cantidad equimolecular de 2'-cloro-3'-metoxibutirofenona, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene 2'-cloro-3'-hidroxibutirofenona, p.eb. 110-120°C. a 0,3 mm. de presión; rendimiento, 88%.



Análisis para $C_{10}H_{11}O_2$:

Calculado: C, 60,46; H, 5,58.

Hallado: C, 59,90; H, 5,54.

El ejemplo 8^o ilustra un método para convertir un
5 fenil-Grignard en acilfenol.

EJEMPLO 8^o.

Acido 2-(2-metilenbutiril)-3-metilfenoxiacético.

Fase A. Preparación de 2'-metoxi-6'-metilbutirofenona.

A una solución de bromuro de 2-metoxi-6-metilfenil-
10 magnesio, preparada con 2-bromo-3-metilanisol (16,5 g.,
0,082 mol.) y magnesio (2,1 g., 0,086 mol.), en 40 ml. de
éter, se añade una solución de butironitrilo (5,9 g.,
0,085 mol.) en éter (10 ml.), y la mezcla se tiene 2-1/4
horas a reflujo. El producto de la reacción se vierte
15 luego en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, que a
continuación se calienta 18 horas en baño de vapor. El
aceite que se separa se recoge en éter; se deseca la so-
lución etérea, y se evapora el éter, para obtener 8,4 g.
de 2'-metoxi-6'-metilbutirofenona.

20 Fase B. Preparación de 2'-hidroxi-6'-metilbutirofenona.

Una mezcla de 2'-metoxi-6'-metilbutirofenona (8,4
g., 0,044 mol.), cloruro de aluminio (17,3 g., 0,13 mol.)
y 60 ml. de heptano, se calienta 2-1/4 horas en baño de
vapor. Luego se decanta el heptano, y el residuo se hi-
25 droliza con agua de hielo. El aceite separado se destila,
y da 6,2 g. de 2'-hidroxi-6'-metilbutirofenona, p.eb.
155-158°C. a 20 mm. de presión.



Análisis para $C_{11}H_{14}O_2$:

Calculado: C, 74,13; H, 7,92.

Hallado: C, 73,89; H, 7,62.

5 El ejemplo 9^o describe un método por el cual una acilamina aromática se puede convertir en acilfenol por diazoación seguida de hidrólisis.

EJEMPLO 9^o.

2,4-Dimetil-5-butirilfenol.

10 Se diazoana 5^oC. con 46 g. (0,67 mol.) de nitrito sódico 119,5 g. (0,63 mol.) de 2,4-dimetil-5-aminobutirofenona en una solución de 190 ml. de ácido sulfúrico en 945 ml. de agua. La solución de sal de diazonio se calienta 30 minutos en baño de vapor. El fenol se separa en forma de aceite, que cristaliza al enfriarse la mezcla. El

15 producto se recoge en éter, se extrae en solución de hidróxido sódico al 5%, y se reprecipita por acidificación. Después de recrystalizar en etano, se obtienen 76,5 g. de 2,4-dimetil-5-butirilfenol, p.fus. 95-100^oC. Una nueva recrystalización en el mismo disolvente da el producto con

20 p.fus. 100,5-102,0^oC.

Análisis para $C_{12}H_{16}O_2$:

Calculado: C, 74,97; H, 8,39.

Hallado: C, 74,41; H, 8,29.

25 Otros acilfenoles (IV) iniciales empleados en la preparación de los nuevos compuestos de este invento se relacionan en la tabla I. Cada uno de ellos se obtuvo reemplazando el 2,3-dicloroanisol empleado en el ejemplo 1^o por una cantidad equimolecular del anisol o el fenetol,

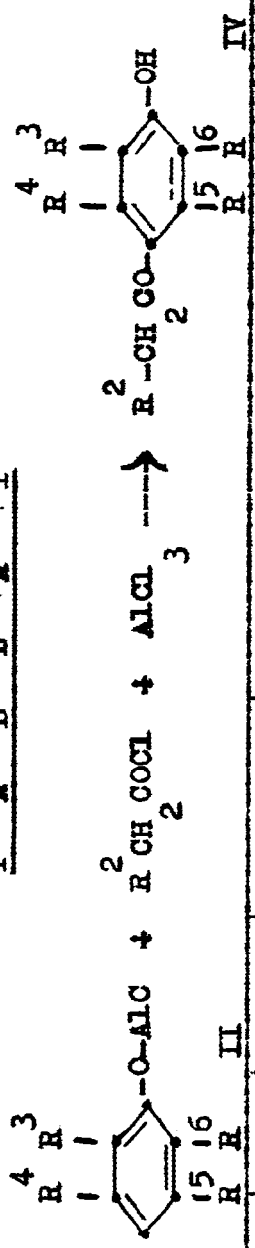
2 03853 17 =

12



representado en la Fórmula 5 e indicado en la tabla I, y el cloruro de ciclopentanacetilo utilizado en el ejemplo 1^o, por una cantidad equimolecular del cloruro de acilo, R^2CH_2COCl , incluido asimismo en la tabla I. La reacción se efectúa en sustancia del mismo modo descrito en el ejemplo 1^o, para obtener el acilfenol, representado en la Fórmula 6 y que también se identifica en la tabla por su estructura, su punto de fusión o de ebullición, y el análisis elemental de los productos purificados.

T A B L A I



Nr.	P R O D U C T O						F I N A L					
	3	4	5	6	ALC	2	Rendimiento %	P. fus. (p. eb.) °C	Formula empirica	C	H	Cl
A N A L I S I S												
10	H	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	82.5-84	Calc. Hallado	C H Cl O	60.46	5.58	17.85
11	H	Cl	Cl	H	id.	id.	75.5-76.5	Calc. Hallado	10 H 11 C 2	60.15	5.66	17.77
12	Br	Cl	H	H	id.	id.	107-108.5	Calc. Hallado	10 H 10 C 2	51.53	4.32	30.42
13	NO ₂	OH	H	H	id.	id.	133-134	Calc. Hallado	10 H 10 C 2	51.73	4.49	30.15
14	H	CH ₃ CONH ₂	H	H	id.	id.	94-96	Calc. Hallado	10 H 10 C 2	43.79	3.91	---
15	H	Cl	H	H	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₃ C	97-98	Calc. Hallado	11 H 13 C 4	59.18	5.87	(N-6.28)
16	Cl	Cl	H	H	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₃ CH	112-114	Calc. Hallado	12 H 13 C 3	59.54	6.01	(N-6.63)
17	Cl	Cl	H	H	id.	(CH ₃) ₂ CH ₂	86-87	Calc. Hallado	12 H 15 C 2	65.14	6.83	(N-6.33)
18	Cl	Cl	H	H	id.	id.	130-132	Calc. Hallado	12 H 15 C 2	64.84	6.64	(N-6.36)
19	H	Cl	H	H	id.	id.	(170-204 / 0.3 mm.)	Calc. Hallado	11 H 12 C 2	53.46	4.89	28.69
									11 H 12 C 2	53.57	4.94	28.51
									12 H 14 C 2	55.19	5.40	27.15
									12 H 14 C 2	55.08	5.42	26.93

203853





253853

Los siguientes ejemplos describen la preparación, a partir de un fenol (I) o un tiofenol, de ácidos fenoxiacéticos (VI) y ácidos fenilmercaptoalcanoicos que son también materiales útiles de partida para preparar los nuevos compuestos de este invento.

EJEMPLO 20.

Acido 2,3,5,6-tetrametilfenoxiacético.

Un matraz redondo de cuatro bocas y 500 ml. de capacidad, provisto de agitador, condensador y dos embudos cuentagotas, se carga con 40,0 g. de 2,3,5,6-tetrametilfenol y 21,5 g. de hidróxido sódico en 90 ml. de agua. La solución se calienta a 85-95°C. en un baño de vapor, mientras se añaden lentamente 34,5 g. de ácido cloroacético en 35 ml. de agua. Se sigue calentando otra media hora, y se añaden a la mezcla reaccionante hidróxido sódico (21,5 g.) y ácido cloroacético (34,5 g.). Tras 40 minutos más de calentamiento, se filtra la solución, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se enfría; así se forman 45 g. (82%) de un producto sólido. Por recristalización en 600 ml. de heptano, se obtiene ácido 2,3,5,6-tetrametilfenoxiacético, p.fus. 117-118°C.

Análisis para $C_{12}H_{16}O_3$:

Calculado: C, 69,21; H, 7,74.

Hallado: C, 69,05; H, 7,67.

EJEMPLO 21.

Acido 3-(3-clorofenilmercapto)-propiónico.

Una solución de 14,5 g. (0,10 mol.) de m-clorotiofenol en 125 ml. de solución de hidróxido sódico al 5%,



3853
se mezcla con otra de 15,9 g. (0,10 mol.) de ácido β -bromopropiónico en 150 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico. Al cabo de cuatro horas, se acidifica la solución, y el producto precipitado se recristaliza en etanol acuoso y da 19,6 g. de ácido 3-(3-clorofenilmercapto)-propiónico, p.fus. 79,5-81,5°C.

Análisis para $C_9H_9ClO_2S$:

Calculado: C, 49,88; H, 4,19.

Hallado: C, 50,53; H, 4,23.

10 Los siguientes ejemplos ilustran diversos métodos de preparación de los ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) intermedios empleados para obtener los nuevos compuestos de este invento. Los ejemplos completos, en unión de las tablas II a VI, describen la preparación y dan las constantes físicas de todos los ácidos acilfenoxialcanoicos y acilfenilmercaptoalcanoicos saturados que se emplean en la síntesis de los nuevos compuestos aquí reseñados, productos (VII) que no han sido descritos antes en la bibliografía disponible.

20 El ejemplo 22 expone el empleo de la reacción de Friedel-Craft para preparar ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) a partir de un ácido fenoxiacético (VI).

EJEMPLO 22.

Acido 3-cloro-4-propionilfenoxiacético.

25 En un matraz de cuatro bocas y un litro de capacidad, provisto de agitador, embudo cuentagotas, condensador de reflujo y termómetro interno, se ponen cloruro de aluminio en polvo (216 g., 1,625 mol.) y disulfuro de carbono (400 ml.). Se añade ácido 3-clorofenoxiacético (93,29

293853



5 reflujo; el bromuro sódico precipitado se separa por filtración, y el disolvente se destila en vacío. Al residuo se añaden 80 ml. de solución de hidróxido sódico al 10%, y la mezcla se calienta diez minutos en baño de vapor, hasta que se forme una solución diáfana. Esta se acidifica, para precipitar el producto, que cristaliza pronto. La recristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano da ácido 3-propionilfenoxiacético, p.fus. 72-78°C.

10 El procedimiento expuesto en el ejemplo 24 ilustra un método en el cual se preparan ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) por reacción de un acilfenol (IV) con un α -bromoéster en un alcohol y en presencia de alcóxido sódico, para formar un éster de un ácido acilfenoxiacético (V), que se hidroliza luego al correspondiente ácido fenoxiacético (VII).

15

EJEMPLO 24.

Acido 2-(4-butilil-3-clorofenoxi)-butírico.

Se disuelve sodio (4,8 g., 0,21 atong.) en 150 ml. de alcohol absoluto, para formar una solución de etóxido sódico. Se añade 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona, obtenida como se describe en el ejemplo 10 (29,73 g. 0,20 mol) se calienta la solución hasta que hierva, y se agrega a gotas en media hora, agitando, α -bromobutirato de etilo (39,01 g., 0,20 mol.). La mezcla se agita y se somete a reflujo 4 1/2 horas, y los disolventes se destilan luego en baño de vapor. Al residuo se añade hidróxido sódico (16 g., 0,4 mol.) en agua (150 ml.), y la mezcla se calienta, con agitación, durante 2-1/4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se extracta con éter, y se acidifica con

20

25



203853

ácido clorhídrico. El aceite que se separa se extrae
 con éter; la solución se deseca sobre sulfato sódico anhi-
 dro, y el éter se evapora y deja un residuo que destila en-
 tre 173° y 197°C. a 0,2 mm. de presión, para dar 46,5 g.
 (81%) de ácido 2-(4-butiril-3-clorofenoxi)-butírico.

Análisis para $C_{14}H_{17}ClO_4$:

Calculado: C, 59,05; H, 6,02; Cl, 12,46.

Hallado: C, 59,22; H, 6,23; Cl, 12,24.

El ejemplo 25 ilustra otro método más para obtener
 los ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII), en el que
 un acilfenol (IV) reacciona con un α -haloácido en agua,
 en presencia de hidróxido sódico, para formar directamen-
 te un ácido acilfenoxiacético (VII).

EJEMPLO 25.

Acido 2,6-dicloro-4-butirilfenoxiacético.

Se combinan 51,5 g. (0,221 mol.) de 3',5'-dicloro-
 4'-hidroxibutirofenona (preparada por el reajuste de Fries
 de butirato de 2,6-diclorofenilo), en 250 ml. de agua, con
 una solución de hidróxido sódico (17,68 g., 0,442 mol.) en
 35 ml. de agua. A la solución resultante a 55°C. se añade
 una solución de ácido cloroacético (20,28 g., 0,221 mol.)
 en 21 ml. de agua, durante 30 minutos y agitando, a 55-57°C.
 Se eleva la temperatura a 100°C., y la solución reaccionan-
 te se trata a la vez con otra de ácido cloroacético (104,40
 g., 1,105 mol.) en 105 ml. de agua y una tercera de hidró-
 xido sódico (88,40 g., 2,21 mol.) en 180 ml. de agua (man-
 teniendo la solución reaccionante algo básica todo el lap-
 so de diez horas, y agitando). La solución hirviente se aci-
 difica con ácido clorhídrico concentrado. El sólido sepa-
 rado se enfría de pronto en un baño de hielo a temperatura



253853

ambientes, se recoge, se cristaliza dos veces en una mezcla de benceno y ciclohexano, y una en benceno sólo, y da 25,4 g. (40%) de ácido 2,6-dicloro-4-butirilfenoxiacético, p.fus. 136-137°C. (corr.).

5 Análisis para $C_{12}H_{12}O_4Cl_2$:

Calculado: C, 49,51; H, 4,15; Cl, 24,36.

Hallado: C, 49,95; H, 4,23; Cl, 24,08.

La reacción ilustrada en el ejemplo 25 puede servir también para preparar el ácido fenilacético intermedio, acilable luego por el método descrito en el ejemplo 22, por ejemplo, para dar el ácido acilfenoxiacético saturado (VII). La preparación del ácido fenilacético intermedio se describe en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 26.

15 Acido 2-cloro-3-metilfenoxiacético.

Este producto se prepara siguiendo en sustancia la misma técnica descrita en el ejemplo 25, con los siguientes materiales:

20	2-Cloro-3-metilfenol	28,7 g. (0,20 mol.)
	Acido cloroacético	38 g. (0,40 mol.)
	Hidróxido sódico	32 g. (0,80 mol.).

Acidificando la mezcla reaccionante básica, se obtienen 28,5 g. (71%) de ácido 2-cloro-3-metilfenoxiacético, que funde a 184-185°C.

25 Análisis para $C_9H_9ClO_3$:

Calculado: C, 53,88; H, 4,52; Cl, 17,67.

Hallado: C, 54,22; H, 4,39; Cl, 17,15.

La preparación del producto acilado se describe en la tabla II, como ejemplo 64.



Los siguientes ejemplos exponen la preparación de otros ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) por diversos métodos no incluidos necesariamente en los esquemas de reacción precedentes.

5

EJEMPLO 27.

Acido 3-metoxi-4-butirilfenoxiacético.

Fase A. Preparación de ácido 3-hidroxi-4-butirilfenoxiacético.

Este producto se ha obtenido siguiendo en lo esencial el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 22, con las siguientes sustancias:

	Acido m-metoxifenoxiacético	80,6 g. (0,4424 mol.)
	Disulfuro de carbono	500 ml.
15	Cloruro de butirilo	58,71g. (0,551 mol.)
	Cloruro de aluminio en polvo	191,08g. (1,433 mol.)

El procedimiento que antecede proporciona 15,6 g. (15%) de un sólido céreo amarillo, que hierve a 197-199°C. y 0,1 mm. de presión. La redestilación da un material con p.eb. a 203-204°C. y 0,10 mm. de presión. Por recristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano, se obtiene ácido 3-hidroxi-4-butirilfenoxiacético, en forma de sólido cristalino blanco, p.fus. a 120-121°C.

20

Fase B. Preparación de ácido 3-metoxi-4-butirilfenoxiacético.

A una solución de ácido 3-hidroxi-4-butirilfenoxiacético (10,9 g. 0,0458 mol.) en 100 ml. de agua que contiene hidróxido sódico (4,0 g., 0,1 mol.), se añade sulfato de metilo (5,78 g., 0,0458 mol.) durante quince minutos, a 25-28°C. y agitando. La temperatura se eleva a 50°C., y la solución reaccionante se trata al mismo tiem-

25

30



5 po con sulfato de metilo (8,67 g., 0,0687 mol.) y con una
solución de hidróxido sódico (6,0 g., 0,15 mol.) en 35 ml.
de agua, durante 45 minutos, a 50-60°C. La solución reac-
cionante se calienta luego a reflujo, agitando, por espa-
cio de dos horas más; ya en ebullición, se acidifica con
10 ácido clorhídrico concentrado, y el aceite que se forma se
solidifica después de enfriar a temperatura ambiente. Así
se obtiene ácido 3-metoxi-4-butirilfenoxiacético, p.fus.
118-132°C., en cantidad de 11 g. (95%). Después de cuatro
recristalizaciones en benceno, se obtiene el producto en
forma de agujas blancas, p.fus. 138°C. (corr.).

Análisis para $C_{13}H_{16}O_5$:

Calculado: C, 61,89; H, 6,39.

Hallado: C, 61,47; H, 6,42.

15

EJEMPLO 28.

Acido 3-propionil-4-clorofenoxiacético.

Fase A. Preparación de 2-cloro-5-nitropropiofenona.

20 Se añade 2-cloropropiofenona (84,5 g., 0,5 mol.) a
300 ml. de ácido nítrico fumante (densidad 1,5), a 5-10°C.,
durante 18 minutos. Se deja reposar la mezcla a 0-5°C.
durante 30 minutos, y se vierte luego en agua de hielo.
El producto sólido se recristaliza en alcohol isopropílico,
y da 75 g. de 2-cloro-5-nitropropiofenona, p.fus. 52-56°C.
Después de recristalizar en alcohol isopropílico, el pro-
ducto funde a 54-56°C.

25

Análisis para $C_9H_8ClNO_3$:

Calculado: C, 50,60; H, 3,77; N, 6,56.

Hallado: C, 51,47; H, 4,01; N, 6,62.



Fase B. Preparación de 2-cloro-5-aminopropiofenona.

Una solución de 25,9 g. (0,121 mol.) de 2-cloro-5-nitropropiofenona en 60 ml. de ácido acético se añade a 240 ml. de otra 7,5n de ácido clorhídrico en la que se han disuelto 100 g. de cloruro estannoso dihidratado. La solución se calienta una hora en baño de vapor, y se alcaliniza añadiendo solución de hidróxido sódico. El producto oleoso se recoge en éter, éste se evapora, y quedan 18 g. de un aceite amarillo. Después de destilar, el producto hierve a 143-146°C. y 0,5 mm. de presión.

Análisis para $C_9H_{10}ClNO$:

Calculado: C, 58,86; H, 5,49; N, 7,63.

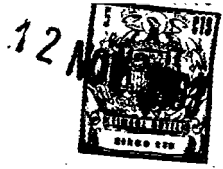
Hallado: C, 59,10; H, 5,58; N, 7,54.

Fase C. Preparación de 3-propionil-4-clorofenol.

Se disuelve 2-cloro-5-aminopropiofenona (48,5 g., 0,26 mol.) en 192 ml. de agua y 26 ml. de ácido sulfúrico concentrado, y se diazoa con una solución de 17,9 g. (0,26 mol.) de nitrito sódico en 40 ml. de agua. La mezcla de diazonio se agrega a gotas, en 30 minutos, a una mezcla agitada de 340 ml. de ácido sulfúrico normal con 48 g. de sulfato cúprico pentahidratado y 250 ml. de tolueno. Se separa la capa toluénica, y se extrae con una solución de hidróxido sódico al 5%. Por acidificación, precipita un producto oleoso, que se purifica por destilación y da 13,0 g. de 3-propionil-4-clorofenol, p.eb. 135-140°C. a 0,5 mm. de presión.

Fase D. Preparación de ácido 3-propionil-4-clorofenoxiacético.

291853



Se alquila 3-propionil-4-clorofenol con bromoacetato de etilo, siguiendo en esencia la misma técnica del ejemplo 23, para obtener ácido 3-propionil-4-clorofenoxiacético, p.fus. 77,5-80,5°C.

5

EJEMPLO 29.

Acido 3-(2,4-dimetil-5-butirilfenoxi)-propiónico.

10

Se disuelve 2,4-dimetil-5-butirilfenol (46 g., 0,24 mol.) en 250 ml. de solución de hidróxido sódico al 10%. Se calienta la solución hasta que hierva, y se añaden a gotas 180 g. (2,4 mol.) de β -propiolactona, con rapidez adecuada para mantener en ebullición al líquido. Durante la adición, se agregan porciones de solución de hidróxido sódico al 10%, a fin de mantener la mezcla constantemente alcalina. La solución se enfría y acidifica, y da un precipitado que se recoge en éter. El producto se extrae en solución de bicarbonato sódico, y acidificando esta solución, precipita el producto buscado, que, por recristalización en etanol acuoso, da 24,5 g. de ácido 3-(2,4-dimetil-5-butirilfenoxi)-propiónico, p.fus. 97,5-99,0°C.

15

20

Análisis para $C_{15}H_{20}O_4$:

Calculado C, 68,16; H, 7,63.

Hallado: C, 68,33; H, 7,63.

EJEMPLO 30.

25

Acido 3-cloro-4-acetilfenoxiacético.

Este producto se obtiene siguiendo en lo esencial el método descrito en el ejemplo 22, con los siguientes materiales:

273853

12 No



Acido 3-clorofenoxiacético	17,06 g.	(0,1 mol)
Cloruro de acetilo	7,85 g.	(0,125 mol)
Cloruro de aluminio en polvo	43,5 g.	(0,325 mol)
Disulfuro de carbono	150 ml.	

5 El producto obtenido se reprecipita de una solución de bicarbonato sódico, por acidificación con ácido clorhídrico, y da un sólido blanco que, cristalizado en benceno, proporciona 4,94 g. de ácido 3-cloro-4-acetilfenoxiacético, p.fus. 107-109°C.

10 Análisis para $C_{10}H_9ClO_4$:

Calculado: C, 52,53; H, 3,97; Cl, 15,51.

Hallado: C, 52,29; H, 4,35; Cl, 15,24.

EJEMPLO 31.

Acido 3-cloro-(3-fenilpropionil)-fenoxiacético.

15 Fase A. Preparación de ácido 3-cloro-4-(3-fenilacriloil)-fenoxiacético.

20 Se disuelven 4,4 g. (0,0193 mol.) de ácido 3-cloro-4-acetilfenoxiacético, preparado como se describe en el ejemplo 30, y 2,1 g. (0,0193 mol.) de benzaldehído, en una mezcla de hidróxido sódico (1,8 g., 0,045 mol.) en 160 ml. de agua y 10 ml. de etanol. La solución se mantiene 16 horas a 25-30°C., se acidifica, y el sólido separado se recoge, se seca a 65°C., y se cristaliza en benceno, para obtener 1,2 g. de ácido 3-cloro-4-(3-fenilacriloil)-fenoxiacético, p.fus. 139-140°C.

25 Análisis para $C_{17}H_{13}ClO_4$:

Calculado: C, 64,47; H, 4,13; Cl, 11,19.

Hallado: C, 64,09; H, 3,99; Cl, 10,97.

30 Fase B. Preparación de ácido 3-cloro-4-(3-fenilpropionil)-fenoxiacético.

200853

12



Se disuelve ácido 3-cloro-4-(3-fenilacriloil)-fenoxiacético (24,2 g., 0,076 mol.) en isopropanol (275 ml.), y se hidrogena en presencia de paladio al 5% en carbón vegetal, a 26°C. y 756 mm. de presión. Una vez absorbida la cantidad necesaria de hidrógeno, la solución se calienta y se filtra, para eliminar el catalizador, y el alcohol se retira luego por evaporación. El producto obtenido se cristaliza en benceno, y da 14,4 g. (59,3%) de ácido 3-cloro-4-(3-fenilpropionil)-fenoxiacético, p.fus. 113-115°C.

5

10

Análisis para C₁₇H₁₅ClO₄:

Calculado: C, 64,04; H, 4,74; Cl, 11,13.

Hallado: C, 64,28; H, 4,82; Cl, 11,11.

EJEMPLO 31-A.

Acido 3-cloro-4-β-(4-clorofenil)-propionilγ-fenoxiacético.

15

Fase A. Preparación de ácido 3-cloro-4-β-(4-clorofenil)-acriloilγ-fenoxiacético.

Este compuesto se prepara siguiendo en lo esencial el método descrito en el ejemplo 31, fase A, con una cantidad equimolar de 4-clorobenzaldehído en lugar del benzaldehído allí empleado, para obtener ácido 3-cloro-4-β-(4-clorofenil)-acriloilγ-fenoxiacético.

20

Fase B. Preparación de ácido 3-cloro-4-β-(4-clorofenil)-propionilγ-fenoxiacético.

El compuesto obtenido en la fase A se convierte en ácido 3-cloro-4-β-(4-clorofenil)-propionilγ-fenoxiacético siguiendo en sustancia la misma técnica del ejemplo 31, fase B.

25

EJEMPLO 31-B.

Acido 3-cloro-4-β-(4-propilfenil)-propionilγ-fenoxiacético.



203853

Fase A. Preparación de ácido 3-cloro-4- β -(4-propilfenil)-acriloil- γ -fenoxiacético.

5 Este compuesto se prepara siguiendo en lo esencial el mismo método descrito en el ejemplo 31, fase A, empleando una cantidad equimolecular de 4-propilbenzaldehído en vez del benzaldehído utilizado en ese ejemplo, para obtener ácido 3-cloro-4- β -(4-propilfenil)-acriloil- γ -fenoxiacético.

Fase B. Preparación de ácido 3-cloro-4- β -(4-propilfenil)-propionil- γ -fenoxiacético.

10 El compuesto preparado en la fase A se hidrogena esencialmente según queda descrito en el ejemplo 31, fase B, para obtener ácido 3-cloro-4- β -(4-propilfenil)-propionil- γ -fenoxiacético.

EJEMPLO 31-C.

15 Acido 3-cloro-4- β -(4-metoxifenil)-propionil- γ -fenoxiacético.

Fase A. Preparación de ácido 3-cloro-4- β -(4-metilfenil)-acriloil- γ -fenoxiacético.

20 Este compuesto se prepara siguiendo en lo esencial el método descrito en el ejemplo 31, fase A, con una cantidad equimolar de 4-metoxibenzaldehído en vez del benzaldehído empleado en ese ejemplo, para obtener ácido 3-cloro-4- β -(4-metoxifenil)-acriloil- γ -fenoxiacético.

Fase B. Preparación de ácido 3-cloro-4- β -(4-metoxifenil)-propionil- γ -fenoxiacético.

25 El compuesto obtenido en la fase A se convierte en ácido 3-cloro-4- β -(4-metoxifenil)-propionil- γ -fenoxiacético, siguiendo en sustancia la misma técnica descrita en el ejemplo 31, fase B.

EJEMPLO 32.Acido 3-metil-4-(4-clorobutiril)-fenoxiacético.

Este producto se obtiene siguiendo en sustancia el mismo método descrito en el ejemplo 22, con los materiales siguientes:

Acido 3-metilfenoxiacético	33,2 g.	{ 0,2 mol. }
Cloruro de 4-clorobutirilo	28,2 g.	{ 0,2 mol. }
Cloruro de aluminio en polvo	33,2 g.	{ 0,25 mol. }
Disulfuro de carbono	300 ml.	

El producto obtenido se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra, y se evapora hasta sequedad en baño de vapor. El residuo se recristaliza en benceno, y da ácido 3-metil-4-(4-clorobutiril)-fenoxiacético, p.fus. 86,5-88°C.

Análisis para $C_{13}H_{15}ClO_4$:

Calculado: C, 57,67; H, 5,59; Cl, 13,10.

Hallado: C, 57,52; H, 5,76; Cl, 13,09.

EJEMPLO 33.Acido 3-metil-4-(4-fenilmercaptobutiril)-fenoxiacético.

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-(4-clorobutiril)-3-metilfenoxiacético, se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos, se enfría, y se vierte en 60 ml. de agua. La solución se acidifica con ácido clorhídrico, y el aceite resultante se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra, y se evapora hasta sequedad. El residuo, cristalizado en tetracloruro de carbono, da ácido 3-metil-4-(4-fenilmercaptobutiril)-fenoxiacético, p.fus. 60-62°C.



Análisis para $C_{19}H_{20}O_4S$: 267853

Calculado: C, 66,20; H, 5,84.

Hallado: C, 66,18; H, 5,64.

EJEMPLO 33-A.

5 Acido 3-metil-4-p-tolilmercaptoacetil-fenoxiacético.

A una solución enfriada de 5,0 g. (0,02 mol.) de p-metiltiofenol en 100 ml. de etanol y 8 ml. de hidróxido sódico acuoso al 20%, se añaden 4,8 g. (0,02 mol.) de ácido 3-metil-4-cloroacetil-fenoxiacético. La mezcla se calienta a reflujo 30 minutos, se enfría, se vierte en 150 ml. de agua, se acidifica con ácido clorhídrico, y se extracta con benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. La cristalización del producto en una mezcla de benceno y éter de petróleo da ácido 3-metil-4-p-tolilmercaptoacetil-fenoxiacético, p.fus. 117-119°C.

Análisis para $C_{18}H_{18}O_4S$:

Calculado: C, 65,45; H, 5,49; S, 9,69.

Hallado: C, 65,83; H, 5,49; S, 9,65.

20

EJEMPLO 34.

Clorhidrato de 3-metil-4-(4-(4-morfolinil)-butiril)-fenoxiacetato de etilo.

Una solución de ácido 3-metil-4-(4-clorobutiril)-fenoxiacético (5,4 g., 0,02 mol.), preparada como se describe en el ejemplo 32, y morfolina (8,7 g., 0,1 mol.), en 30 ml. de benceno, y 50 mg. de yoduro potásico, se calienta 24 horas a reflujo, se filtra, y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se tiene dos horas a reflujo con 50 ml. de



293853

cloruro de hidrógeno alcohólico al 30%, y la solución se concentra hasta sequedad en vacío. Se añade bicarbonato sódico acuoso, y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se filtra, y se evapora hasta sequedad en baño de vapor. El residuo, cristalizado en cloruro de hidrógeno alcohólico, da clorhidrato de 3-metil-4-(4-morfolinil)-butiril-7-fenoxiacetato de etilo, p.fus. 131,5-134,5°C.

Análisis para $C_{19}H_{22}ClNO_5$:

Calculado: C, 59,14; H, 7,31; N, 3,63.

Hallado: C, 58,92; H, 7,24; N, 3,59.

EJEMPLO 35.

Acido 2-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-etoxiacético.

Fase A. Preparación de 2-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-etanol.

Se añade 3'-cloro-4'-hidroxibutirofenona (120,0 g., 0,604 mol.) a una solución de hidróxido potásico (40,0 g., 0,604 mol.) en etanol absoluto (250 ml.). Se agrega etilenclorohidrina (48,0 g., 0,604 mol.) a la solución amarilla resultante, y se lleva todo a una autoclave forrada de vidrio, donde se calienta seis horas a 150°C. El cloruro sódico que se forma se separa por filtración, y el filtrado se evapora a presión reducida, se vierte en agua (100 ml.), y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con solución de hidróxido sódico al 5% (tres porciones de 60 ml.), y luego con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. El éter se elimina por evaporación, y el residuo se destila; la fracción que hierve a 156-170°C., y 0,6 mm. de presión se recoge, y da 118,5 g. de 2-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-etanol.



Fase B. Preparación de ácido 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etoxiacético.

5 A una mezcla de hidruro sódico (al 53% en aceite mineral; 5,92 g., 0,124 mol.) en 1,2-dimetoxietano (100 ml.), se añade poco a poco 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etanol (30,0 g., 0,124 mol.) en 1,2-dimetoxietano (50 ml.). La mezcla se agita durante media hora, y sin dejar de hacerlo, se añade bromoacetato de etilo (20,6 g., 0,124 mol.). La mezcla se tiene tres horas a reflujo, y el 1,2-dimetoxietano se elimina luego por evaporación. Al residuo se agrega hidróxido sódico (10,0 g., 0,25 mol.) en agua (50 ml.), y la mezcla se calienta 2-3/4 horas en baño de vapor. Después de enfriar, el aceite mineral se extracta con éter, y el residuo se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El aceite separado se retira, se lava con agua, se disuelve en éter, y se extracta con solución de bicarbonato sódico al 10%. Esta solución se acidifica, y el aceite que se forma se extracta con éter; el extracto etéreo se separa, y se deseca sobre sulfato sódico. Después de retirar el éter por evaporación, el residuo se destila, y se recoge la fracción que hierve a 190-260°C., y 0,5 mm. de presión, para obtener 14,0 g. de ácido 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etoxiacético.

10

15

20

25

EJEMPLO 35-A.

Acido 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etilo-acético.

Fase A. Preparación de cloruro de 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etilo.

30 El 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etanol preparado como se describe en el ejemplo 35, fase A, se trata con

293853-36



cloruro de tionilo en solución de piridina, para obtener cloruro de 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etilo.

Fase B. Preparación de ácido 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etiltio-acético.

5 Se calienta cloruro de 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etilo con una solución hidroalcohólica de un equivalente de ácido mercaptoacético y dos de hidróxido sódico. Acidificando la mezcla reaccionante, precipita ácido 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-etiltio-acético.

10

EJEMPLO 36.

Acido 3-metil-4-cloroacetil-fenoxiacético.

Este producto se prepara siguiendo en sustancia la misma técnica descrita en el ejemplo 22, con los materiales siguientes:

15

Acido 3-metilfenoxiacético	33,3 g.	(0,2 mol.)
Cloruro de cloroacetilo	22,6 g.	(0,2 mol.)
Cloruro de aluminio en polvo	80 g.	(0,6 mol.)
Disulfuro de carbono	300 ml.	

20

El producto sólido formado se recoge en el filtro, se lava con agua, se deseca al aire, y se recristaliza en benceno, para obtener ácido 3-metil-4-cloroacetil-fenoxiacético, p.fus. 118-120°C.

Análisis para $C_{11}H_{11}ClO_4$:

Calculado: C, 54,44; H, 4,57; Cl, 14,61.

25

Hallado: C, 54,68; H, 4,66; Cl, 14,45.

EJEMPLO 37-A.

Acido 3-metil-4-fenoxiacetil-fenoxiacético.

Una solución de ácido 3-metil-4-cloroacetil-fenoxiacético procedente del ejemplo 36 (2,4 g., 0,01 mol.)



y fenol (1,88 g.) en 50 ml. de agua y 4 ml. de hidróxido
sódico acuoso al 20%, se calienta en baño de vapor duran-
te una hora, se enfría y se acidifica. El producto ob-
tenido se cristaliza en una mezcla de benceno y éter de
petróleo, y da ácido 3-metil-4-fenoxiacetil-fenoxiacético,
p.fus. 145-148°C.

Análisis para $C_{17}H_{16}O_5$:

Calculado: C, 68,08; H, 5,38.

Hallado: C, 68,31; H, 5,57.

10

EJEMPLO 37-B.

Acido 3-metil-4-bencilmercaptoacetil-fenoxiacético.

Se añade ácido 3-metil-4-cloroacetil-fenoxiacéti-
co (2,4 g.), preparado como se describe en el ejemplo 36,
a una solución de bencilmercaptán (2,5 ml.) en 50 ml. de
etanol y 4 ml. de hidróxido sódico acuoso al 20%, y se ca-
lienta durante 15 minutos a reflujo. La solución se en-
fría, se vierte en 100 ml. de agua, se acidifica con áci-
do clorhídrico, y se extracta con benceno. El extracto
bencénico se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico,
se filtra y se concentra. La recristalización del
producto así obtenido en una mezcla de benceno y éter de
petróleo da ácido 3-metil-4-bencilmercaptoacetil-fenoxi-
acético, p.fus. 74-75°C.

Análisis para $C_{18}H_{18}O_4S$:

Calculado: S, 9,71.

Hallado: S, 9,00.

25

EJEMPLO 37-C.

Acido 3-metil-4-(3-carboxipropionil)-fenoxiacético.



A una solución de 16,6 g. (0,1 mol.) de ácido 3-metilfenoxiacético y 10,0 g. (0,1 mol.) de anhídrido succínico en 100 ml. de disulfuro de carbono y 50 ml. de nitrobenzeno, mantenida a 30°C., se añaden 60 g. (0,44 mol.) de cloruro de aluminio, en porciones, durante 30 minutos. La mezcla reaccionante se deja reposar dos a tres días a temperatura ambiente. Se decanta el disolvente, y el residuo sólido se añade a una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. El sólido se recoge en un filtro, se disuelve en solución de bicarbonato, y se extracta con éter. La solución bicarbónica se acidifica, y el producto se re-cristaliza en agua y da 16,5 g. de ácido 3-metil-4-(3-carboxipropionil)-fenoxiacético, p.fus. 160-163°C.

Análisis para $C_{13}H_{14}O_6$:

Calculado: C, 58,64; H, 5,30.

Hallado: C, 58,40; H, 5,33.

Otros ácidos acilfenoxialcanoicos saturados (VII) y acilfenilmercaptoalcanoicos saturados, obtenidos como intermedios al elaborar los nuevos compuestos de este invento, se identifican en las tablas II a VI.

Los productos de las tablas II y III se preparan siguiendo en lo esencial la técnica descrita en el ejemplo 22, pero con cantidades equimoleculares del ácido fenoxialcanoico (VI) o fenilmercaptoalcanoico (VIa) en vez del ácido 3-clorofenoxiacético allí empleado, y con cantidades equimoleculares del haluro de acilo, R^2CH_2COCl , incluido en las tablas, en vez del cloruro de propionilo asimismo utilizado en dicho ejemplo. En la mayoría de los casos, el ácido fenoxialcanoico o el fenilmercaptoalcanoico empleado como material de partida era un compuesto conocido. Las

293850

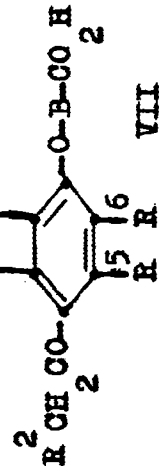
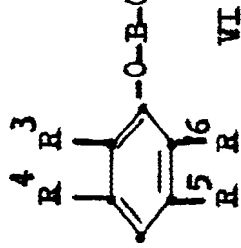
- 39 -

12 NOV



5 pocas veces en que esto no ocurría, el ejemplo que describe la preparación del producto se indica en la columna 2 de cada tabla. Los productos finales (VII) se identifican en cada tabla por el punto de fusión o de ebullición, y por el análisis elemental para productos purificados. Debe advertirse que los radicales R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y B en materiales de partida subsisten inalterados en los productos finales, y se identifican en las tablas

T A B L A II



Prepar. de ácido fenoxi-scético. Ex. Nr.

PRODUCTO FINAL

P. fus. (p. eb.) e C

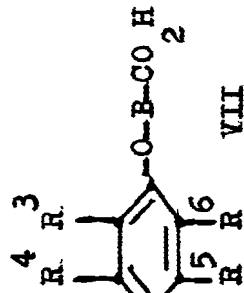
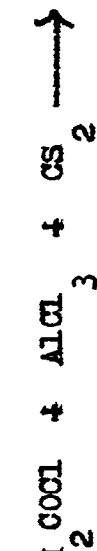
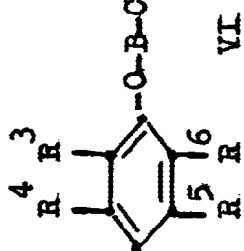
ANÁLISIS
Fórmula empírica.

Rendimiento %

Ex. Nr.	3	4	5	6	B	R	2	Rendimiento %	P. fus. (p. eb.) e C	ANÁLISIS Fórmula empírica.	PRODUCTO FINAL	
38	Cl	H	H	H	-CH ₂	-CH ₃	69	147-148	147-148	C H Cl O 11 11 4	Calc. 54.44 Hallado 54.64	14.61 14.43
39	H	H	H	H	id.	-CH ₂ -CH ₃	66	137-139	137-139	C H O 12 14 4	Calc. 64.85 Hallado 64.69	-
40	H	H	H	H	id.	id.	67	131.5-133.5	131.5-133.5	No purificado	No purificado	-
41	H	Cl	H	H	id.	id.	51	89-90	89-90	C H Cl O 12 13 4	Calc. 56.15 Hallado 56.24	13.81 13.57
42	Cl	Cl	H	H	id.	id.	77	110-111	110-111	C H Cl O 12 12 2 4	Calc. 49.51 Hallado 49.81	24.36 24.40
43	Cl	H	Cl	H	id.	id.		No purificado	No purificado	No purificado	No purificado	No purificado
44	H	Br	H	H	id.	id.	63	77-78	77-78	C H Br O 12 13 4	Calc. 49.86 Hallado 47.94	26.54 (Br.) 26.37 (Br.)
45	H	I	H	H	id.	id.	30	86-87	86-87	C H I O 12 13 4	Calc. 41.40 Hallado 41.27	(I, 36.45) (I, 36.23)
46	OH ₃	H	H	H	id.	id.	83	84-86	84-86	C H O 13 16 4	Calc. 66.08 Hallado 67.03	6.83 6.98



T A B L A II (continuación)

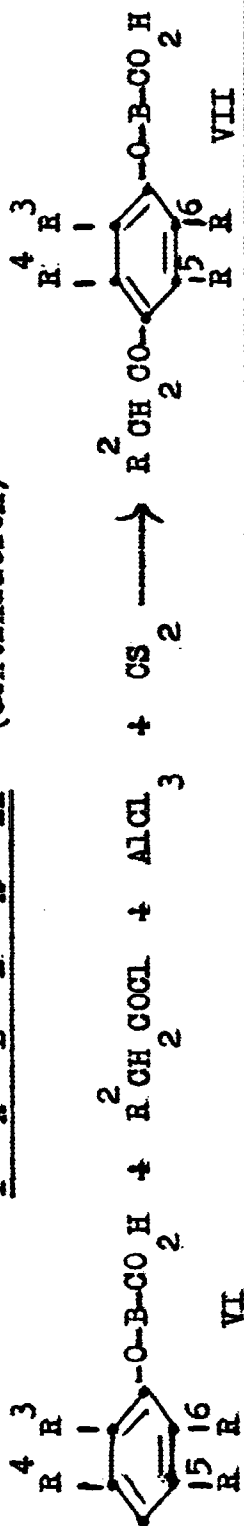


Ex. No.	Prepar. de ácido fenoxi-acético	Rendimiento						P. fus. (p. sub.)	P R O D U C T O		F I N A L				
		3	4	5	6	R	R		Rendimiento %	C	H	Formula empírica	C	H	
47		H	CH ₃	H	H	id.	id.	65-66.5	65	13	16	4	66.08	6.83	Calc.
48		CH ₃	CH ₃	H	H	id.	id.	87-88	67	14	18	4	65.42	7.09	Hallado
49		CH ₃	H	CH ₃	H	id.	id.	125.8-127	84	14	18	4	67.18	7.25	Calc.
50		CH ₃	H	H	CH ₃	id.	id.	119-120	63	14	18	4	67.50	7.14	Hallado
51		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	id.	id.	128-129.5	82	15	20	4	68.16	7.53	Calc.
52		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	id.	id.	109.5-112	95	15	20	4	67.98	7.42	Hallado
53	20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	id.	id.	143-145	29	16	22	4	68.16	7.86	Calc.
54		H	CH ₃	CH ₃	H	id.	id.	83-86	65	14	18	4	67.18	7.25	Calc.
													67.11	7.33	Hallado

293853



T A B L A II (continuación)

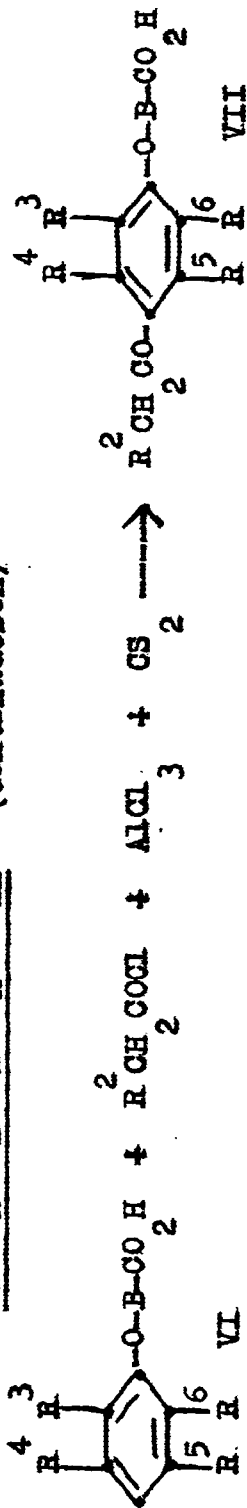


P R O D U C T O F I N A L

Nr.	Prepar. de ácido fenoxi-acético Ex. No.	ANÁLISIS									
		3 R	4 R	5 R	6 R	7 R	8 R	9 R	10 R		
		Rendimiento %	P. fus. (p. eb.)	Formula empírica	Calc. Hallado	C	H	Cl			
55		H	C H 2.5	H	H	64	(197-199) at 0.2 mm.	C H O 14 18 4	Calc. Hallado 67.18 67.13	7.27	12.87
56	(CH) ₃ 2	(CH) ₃ 2	H	CH ₃	H	96	100-101.5	C H O 16 22 4	Calc. Hallado 69.04 68.72	7.97	13.10
57	CH ₃	CH ₃ 2	H	H	H	94	91-92.5	C H ClO 13 15 4	Calc. Hallado 57.67 57.96	5.59	12.87
58	H	CH ₃ 2	H	H	H	37	82.5-83.5	C H ClO 13 15 4	Calc. Hallado 57.68 57.71	5.58	13.10
59	H	(CH) ₃ 2	H	H	H	53	107-108	C H ClO 13 15 4	Calc. Hallado 57.68 57.52	5.58	13.13
60	H	CH ₃ 2	H	H	H	18	88-89	C H ClO 14 17 4	Calc. Hallado 59.02 59.05	6.02	12.45
61	H	CH ₃ 2	H	H	H	27	102.5-103.5	C H ClO 15 19 4	Calc. Hallado 60.30 60.60	6.40	11.87
62	H	(CH) ₂ 2	H	H	H	40	115-117	C H ClO 12 13 4	Calc. Hallado 56.15 55.76	5.13	13.81

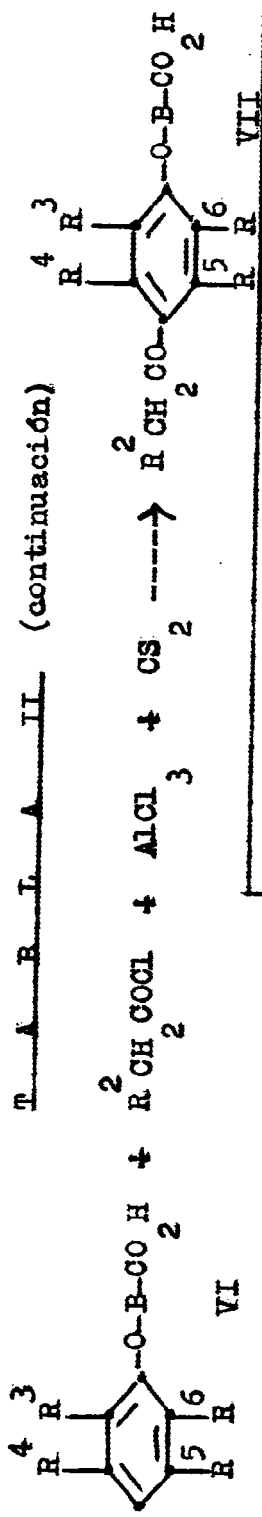


T A B L A II (continuación)



Ex. No.	Prepar. de ácido fenoxi-acético	Prepar.						Rendimiento %	P. fus. (p. eb.)	ANÁLISIS				
		3	4	5	6	R	R			Formula empírica	C	H	Cl	
63		H	Cl	H	H	OH	OH	58	82.5-84	C H Cl O 13 15 4	Calco. Hallado	57.67 57.52	5.78 5.78	13.18 13.18
64	26	Cl	CH ₃	H	H	-CH ₂	id.	91	95-97	C H Cl O 13 15 4	Calco. Hallado	57.67 57.41	5.79 5.79	
65		H	CH ₃	H	H	CF	CH	20	91-93	C H F O 14 15 3 4	Calco. Hallado	55.26 55.50	4.97 4.91	(F, 18.73 (F, 18.67
66		H	Cl	H	H	(CH)	CHCH ₂	-26	89.5-90	C H Cl O 14 12 4	Calco. Hallado	59.05 58.81	6.02 6.08	





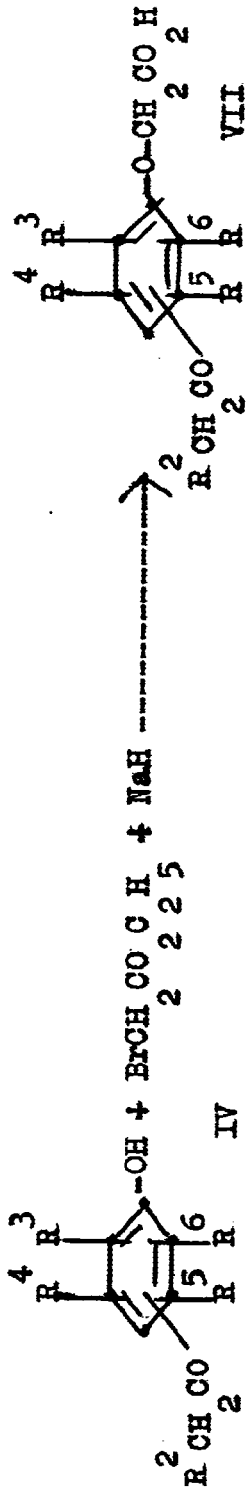
P R O D U C T O F I N A L												
A N A L I S I S												
Ex. N ^o .	Prepar. de ácido fenoxi- scético Ex. N ^o .	3	4	5	6	B	R	F. fus. (p. eb.)	Fórmula empírica			
		R	R	R	R			C	C			
67		H	Cl	H	H	id.		107.5-108.5	C ₁₅ H ₁₇ ClO ₄	Calc. 60.71 Hallado 60.72	5.78 6.01	11.95 11.98
68		H	Cl	H	H	id.		118-118.5	C ₁₆ H ₁₉ ClO ₄	Calc. 61.83 Hallado 61.79	6.16 6.36	11.47 11.47
69		H	CH ₃	H	H	id.	H	180-182	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	Calc. 63.45 Hallado 63.18	5.81 5.55	293 293
70		(CH ₃) ₃	(CH ₃) ₃	H	H	id.	C ₂ H ₂ 2 5	116-118	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	Calc. 68.68 Hallado 68.49	6.92 6.85	293 293
71		H	Cl	H	H	id.		No purificado				
72		H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂	CH ₃ 3	91.7-93	C ₁₂ H ₁₃ O ₄	Calc. 56.15 Hallado 56.51	5.11 5.34	13.81 13.69
73	Grupo 2,3-trimetileno											





Otros ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) obtenidos como intermedios al elaborar los nuevos compuestos de este invento se incluyen en la tabla IV. Los productos de esta tabla se preparan siguiendo en lo esencial la marcha descrita en el ejemplo 23, pero con el acilfenol (IV) indicado en esta tabla, en cantidad equimolecular, en vez del 3-propionilfenol empleado en dicho ejemplo. La columna 2 señala el ejemplo que describe la preparación del acilfenol empleado en cada ejemplo, y los ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) finales se identifican por el punto de fusión y el análisis elemental. Debe advertirse que los radicales R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 de los materiales de partida (IV) subsisten sin variación en los productos finales, y se indican en la tabla IV.

T A B L A IV



<u>PRODUCTO FINAL</u>												
ANALISIS												
Ex. no. NR.	Preparación acilfe- nol	3 R	4 H	5 R	6 R	Posición del R ² CH ₂ CO	2 R	P. fus. & C	Fórmula empírica	C	H	Cl
76	9	2-CH ₃	3-H	4-CH ₃	6-H	5	CH ₂ - 2 5	98.5-99.5	C H O 14 18 4	Calo. Hallado	67.18 67.44	7.25 6.98
77	4	6-H	3-CH ₃	4-H	5-CH ₃	2	id.	108-109	No purificado			
78	5	6-H	3-Cl	4-H	5-Cl	2	id.	99-101	C H Cl O 12 12 2 4	Calo. Hallado	49.50 49.70	4.16 4.19
79	3	6-H	3-H	4-H	5-Cl	2	CH ₂ - 3	118.5-119.5	C H Cl O 11 11 4	Calo. Hallado	54.44 54.33	4.57 4.33
80	6	2-Cl	4-Cl	5-H	6-H	3	CH ₂ - 2 5	103-105	C H Cl O 12 12 2 4	Calo. Hallado	49.50 49.62	4.16 4.39
81	7	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	id.	74.5-76.5	C H Cl O 12 13 4	Calo. Hallado	56.15 56.00	5.10 5.19



72 NOV 1947

293853

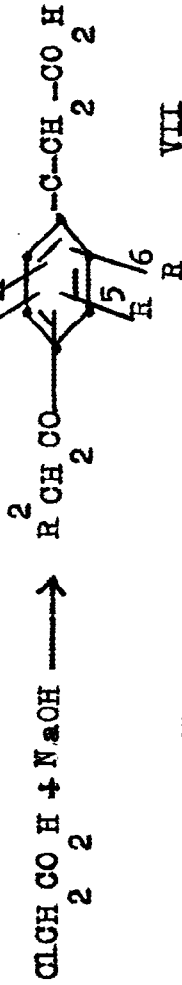
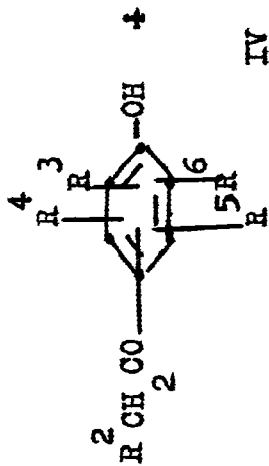


Los ácidos acilfenoxialcanoicos saturados (VII) relacionados en la tabla V se preparan siguiendo en lo esencial la técnica descrita en el ejemplo 24, pero reemplazando por una cantidad equimolecular del acilfenol IV incluido en dicha tabla la 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona utilizada allí, y por una cantidad equimolecular del halocarboxilato, $\text{Br-BCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, incluido también en la tabla V, el α -bromobutirato de etilo del ejemplo 24. La columna 2 de la tabla identifica el ejemplo que describe la preparación del acilfenol (IV) empleado en cada uno de ellos (si no consta el número del ejemplo, el acilfenol es un compuesto conocido), y los ácidos acilfenoxialcanoicos (VII) finales se identifican por el punto de fusión y el análisis elemental. Debe advertirse que los radicales R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y B de los materiales de partida subsisten sin variación en los ácidos acilfenoxialcanoicos (VII) finales, y se relacionan en la tabla V.



Los ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) que se relacionan en la tabla VI se preparan siguiendo en lo esencial la técnica descrita en el ejemplo 25, pero reemplazando por una cantidad equimolecular del acilfenol (IV) indicado en la tabla la 3',5'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona allí empleada. La columna 2 de la tabla VI indica la preparación del acilfenol (IV) utilizado en cada ejemplo (si no consta el número de éste, el acilfenol es un compuesto conocido), y los ácidos acilfenoxiacéticos (VII) obtenidos se identifican por el punto de fusión y, si están purificados, por el análisis elemental. Debe advertirse que los radicales R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 de los materiales de partida subsisten sin variación en los productos finales (VII), y se relacionan en la tabla VI.

T A B L A VI



PRODUCTO FINAL

ANALISIS

Preparación de scilife-

Ex. no.	Preparación de scilife-	Ex. No.	Posición del R ² CH ₂ CO	Rendimiento %	P. fus. ° C	Fórmula empírica	C	H	Cl
90	2-H	3	4	54	159.2-160	C ₁₄ H ₁₆ O	56.75	5.44	
							Hallado	5.12	
91	2-H	3	4	65	112-113	C ₁₂ H ₁₂ O	49.51	4.15	
							Hallado	4.31	
92	2-Br	3	4	42	105.5-107	C ₁₂ H ₁₂ BrO	42.95	3.60	(Br 23.8)
							Hallado	3.59	(Br 23.8)
93	2-H	3	4	21	177-179	No purificado			
94	2-Cl	3	4	64	110.5-112	C ₁₃ H ₁₄ O	51.17	4.62	
							Hallado	4.77	
95	2-Cl	3	4	67	108.5-109.5	C ₁₄ H ₁₆ O	52.68	5.05	
							Hallado	5.08	





293853

Los ejemplos 96 a 184 que siguen describen la preparación de nuevos β -aminoacilfenoxi- y β -aminoacilfemilmercaptoderivados de compuestos de ácidos monocarboxílicos (VIII) del invento. Debe entenderse que los productos descritos a continuación representan simplemente los nuevos proporcionados por el invento, y que éste no se limita a los concretamente descritos, sino que comprende otros afines que caen dentro del ámbito de la exposición y de las reivindicaciones.

10

EJEMPLO 96.

Clorhidrato de ácido 3-cloro-4- β -(dimetilaminometil)-butiril-fenoxiacético.

En un matraz redondo de 100 ml. provisto de tubo de salida apropiado para succión intermitente, una mezcla íntima de

15

Acido 3-cloro-4-butiril-fenoxiacético (del ejemplo 38)	5,12 g. (0,02 mol.)
Paraformaldehido	0,7 g. (0,022 mol.)
Clorhidrato de dimetilamina	1,78 g. (0,02 mol.)
Acido acético	Cuatro gotas

20

se calienta alrededor de hora y media en baño de vapor, aplicando entretanto succión cinco o seis veces, a intervalos de un minuto. Después de enfriar, se aísla el producto triturando la mezcla de reacción con acetona. El sólido blanco formado se cristaliza en acetonitrilo, y luego en alcohol isopropílico, y da clorhidrato de ácido 3-cloro-4- β -(dimetilaminometil)-butiril-fenoxiacético, p.fus. 127-129°C.

25

30

293853



Análisis para $C_{15}H_{20}ClNO_4 \cdot HCl$:

Calculado: C, 51,44; H, 6,04; Cl, 20,25.

Hallado: C, 51,32; H, 5,90; Cl, 20,19.

EJEMPLO 96-A.

5 Clorhidrato de ácido 3-cloro-4- β -2-fenil-3-(1-piperidil)-propionil- γ -fenoxiacético.

Se disuelven en metanol (30 ml.) ácido 3-cloro-4-fenilacetilfenoxiacético (3,04 g., 0,01 mol.), del ejemplo 86, y piperidina (1,87 g., 0,022 mol.), y se añade formaldehído al 37% (1,5 ml.). Se mantiene la mezcla entre unos 25 a 30°C. durante una hora, y se hierve luego veinte minutos, se enfría, se diluye con agua, y se acidifica con ácido clorhídrico, para obtener clorhidrato de ácido 3-cloro-4- β -2-fenil-3-(1-piperidil)-propionil- γ -fenoxiacético.

EJEMPLO 97.

Clorhidrato de ácido 3-trifluorometil-4- β -2-(dimetilaminometil)-butiril- γ -fenoxiacético.

20 Fase A. Preparación de éster 3-trifluorometil-4-bromofenil-alílico.

Se añade 3-trifluorometil-4-bromofenol (12,05 g., 0,05 mol.) disuelto en metanol a una solución de hidróxido potásico (2,81 g., 0,05 mol.) en metanol de 85° (35 ml.). Se evapora el disolvente, y el residuo se disuelve en éster glicoldimetílico (50 ml.). Se añade bromuro de alilo (6,05 g., 0,05 mol.), y se tiene luego la mezcla hora y media a reflujo. Se retira bromuro potásico por filtración, y se evapora el disolvente. Destilado el residuo, se obtienen 10,5 g. de éster 3-trifluorometil-4-bromofenilalílico, p.eb. 78°C. a 1 mm. de presión.



Análisis para $C_{10}H_8BrF_3O$:

Calculado: C, 42,73; H, 2,87.

Hallado: C, 42,19; H, 3,21.

5

Fase B. Preparación de éter 3-trifluorometil-4-(1-hidroxibutiril)-fenilalílico.

10

A torneaduras de magnesio (2,60 g., 0,14 mol.) en éter (150 ml.), se añade éter 3-trifluorometil-4-bromofenilalílico (20 g., 0,0712 mol.). La reacción se inicia y se mantiene añadiendo despacio bromuro de etileno (12,4 g., 0,0712 mol.). Una vez consumido el magnesio, se agrega aldehído butírico (5,12 g., 0,0712 mol.), y la mezcla se somete hora y media a reflujo. Luego se hidroliza añadiéndola a una solución saturada de cloruro amónico. El producto se extracta con éter, y el extracto etéreo se

15

deseca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo, por destilación, da 11 g. de un aceite, p.eb. 70-102°C. a 0,3 mm. de presión. El aceite (7,92 g.) se puso en una columna de 4 cm. de alúmina (350 g.), y se eluyó con benceno hasta que éste salió sin soluto. Se desecha el eluente, y

20

el producto se eluye después con una mezcla de benceno y éter 2:1, y a continuación con una mezcla de benceno y éter 1:2, hasta que el eluente no contenga soluto. Los efluentes combinados de benceno y éter se reúnen y evaporan, y dan 5,5 g. de éter 3-trifluorometil-4-(1-hidroxibutil)-

25

fenilalílico, n_D^{25} 1,4836.

Análisis para $C_{14}H_{17}F_3O_2$:

Calculado: C, 61,31; H, 6,25; F, 20,78.

Hallado: C, 61,79; H, 6,26; F, 20,18.

30

Fase C. Preparación de 3-trifluorometil-4-butirilfenilalílico.



El compuesto preparado en la fase B (5,3 g., 0,0193 mol.) se disuelve en acetona (30 ml.) y se mantiene a 0°C. (temperatura interna), mientras se añade despacio, agitando, una solución de trióxido de cromo (3,86 g., 0,0396 mol.) en una mezcla de agua (10 ml.) y ácido sulfúrico (3,26 ml.). Después de dos horas más de agitación, la mezcla se diluye con agua fría, y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y por evaporación da un aceite (4,9 g.) que, destilado a 0,3 mm. de presión, deja éter 3-trifluorometil-4-butilfenilalílico puro.

Análisis para $C_{14}H_{15}F_3O_2$:

Calculado: C, 61,76; H, 5,55.

Hallado: C, 61,78; H, 5,63.

Fase D. Preparación de ácido 3-trifluorometil-4-butilfenoxiacético.

Se añaden éter 3-trifluorometil-4-butilfenilalílico (4,4 g., 0,018 mol.) y bicarbonato sódico (1 g.) a acetona (80 ml.), y se mantiene la mezcla a -10°C. (temperatura interna) mientras se añade lentamente permanganato potásico (8,54 g., 0,054 mol.). Se agita dos horas la mezcla, se diluye con agua, y se burbujea dióxido de azufre a través de ella, hasta obtener una solución incolora. Seguidamente, el producto se extrae con éter; la solución etérea se extrae con otra de hidróxido sódico al 5%, y el extracto básico se enfría de pronto, se acidifica con ácido clorhídrico 12n, y se vuelve a extraer con éter. Se deseca el extracto etéreo, se evapora, y el residuo obtenido, por cristalización en benceno, da ácido



3-trifluorometil-4-butililfenoxiacético (1,5 g.), p.fus.
96-97°C.

Análisis para $C_{13}H_{13}F_3O_4$:

Calculado: C, 53,79; H, 4,51; F, 19,63.

5

Hallado: C, 53,98; H, 4,62; F, 20,00.

Fase E. Preparación de clorhidrato de ácido 3-trifluoro-
metil-4- β -(dimetilaminometil)-butiril- γ -feno-
xiacético.

10

En un matraz del tipo descrito en el ejemplo 96
se pone lo siguiente:

15

Acido 3-trifluorometil-4- butirilfenoxiacético	1 g. (0,0034 mol.)
Paraformaldehído	0,12 g. (0,004 mol.)
Clorhidrato de dimeti- lamina	0,298 g. (0,0036 mol.)
Acido acético	Seis gotas.

20

Se calienta la mezcla en baño de vapor, con succión
intermitente durante dos horas, y da clorhidrato de ácido
3-trifluorometil-4- β -(dimetilaminometil)-butiril- γ -fenoxi-
ácetico.

25

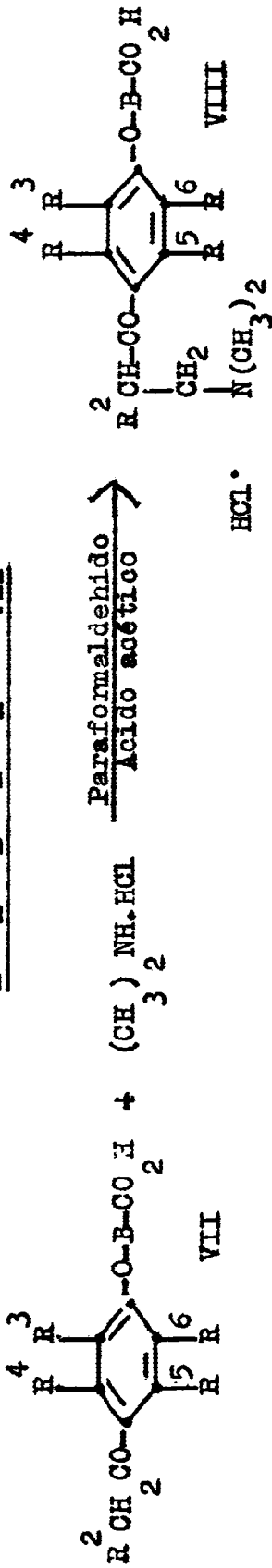
Otros ácidos β -aminoacilfenoxialcanoicos (VIII)
y β -aminoacilfenilmercaptoalcanoicos de este invento se
obtienen siguiendo en sustancia la técnica descrita en el
ejemplo 96. Aunque en la mayoría de los casos se efectúa
la reacción con succión intermitente, no es indispensable
hacerlo así algunas veces, y el producto se forma al ca-
lentar la mezcla reaccionante entre 90°C y 100°C. hasta que
una muestra de esa mezcla sea virtualmente soluble por com-
pleto en agua.

30

Los nuevos compuestos de este invento relaciona-
dos en las siguientes tablas se obtienen en lo esencial
por el mismo método antes descrito, empleando la misma



relación molar de cuerpos reaccionantes utilizadas en el ejemplo 96. Se emplean varias tablas para describir los productos nuevos de este invento, a fin de facilitar la presentación de diversos tipos de ellos como ejemplos de la finalidad del invento. En cada caso, la tabla indica el ácido acilfenoxialcanoico (VII) y el acilfenilmercaptoalcanoico utilizados, así como el ejemplo en que se describe la preparación. La tabla señala asimismo el cuerpo reaccionante amino y el disolvente empleado en la trituración inicial del mismo. Los disolventes de cristalización empleados para aislar y purificar el producto final se indican también en las tablas para los ya purificados. Los radicales R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B, Y y Y^1 se incluyen en las tablas cuando es posible aplicarlos; y debe advertirse que estos radicales de los materiales de partida subsisten sin variación en los productos finales.

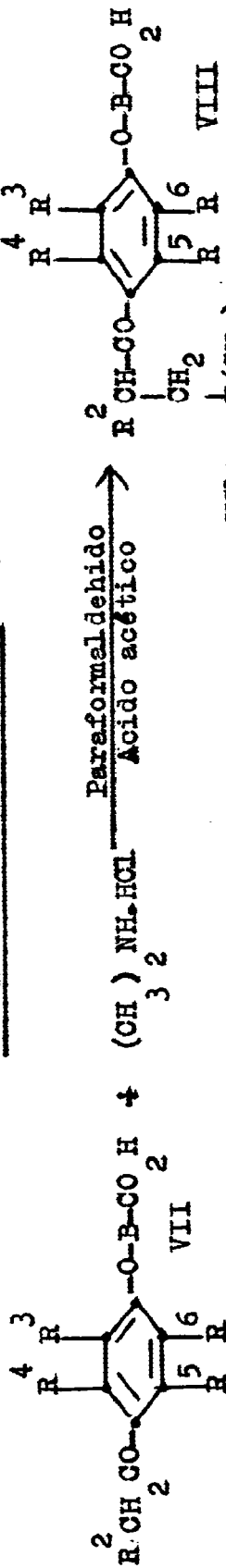


PRODUCTO FINAL

Ej. No.	Preparación de VII	Análisis						C	H	N	Cl
		3	4	5	6	B	R				
Preparación de VII	Preparación de VII	Análisis						Fórmula empírica			
Ej. No.	Ej. No.	3	4	5	6	B	R	Fórmula empírica			
								C	H	N	Cl
98	22	H	Cl	H	H	-CH ₂	-CH ₃	50.09	5.69	4.16	
								Calco. 50.09			
								Hallado 49.98	5.71	4.10	
99	30	H	Cl	H	H	id.	H	48.46	5.32	4.35	
								Calco. 48.46			
								Hallado 48.64	5.75	4.23	
100	38	Cl	H	H	H	id.	CH ₃	57.05	7.02	4.44	
								Calco. 57.05			
								Hallado 57.05	7.40	4.30	
101	39	H	H	H	H	id.	CH ₂	53.97	6.34	4.20	
								Calco. 53.97			
								Hallado 54.16	6.63	4.07	
102	40	H	F	H	H	id.	id.	46.83	5.24	3.64	
								Calco. 46.83			
								Hallado 46.69	5.31	3.53	
103	42	Cl	Cl	H	H	id.	id.				
								Calco. 46.83			
								Hallado 46.69	5.31	3.53	



T A B L A VII (continuación)



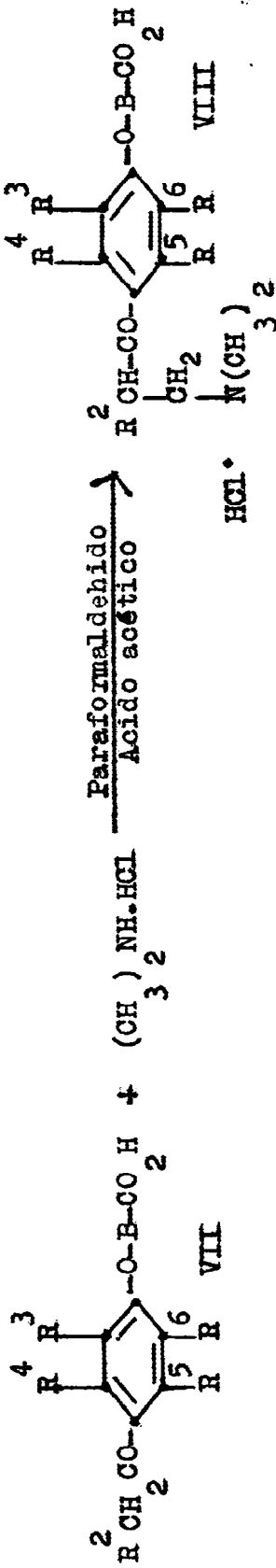
PRODUCTO FINAL

Ej. No.	Preparación de VII	Preparación de VII						Rendimiento %		P. fus. (p. eb.)	ANÁLISIS		C	H	N	Cl
		3	4	5	6	B	R	Formula empírica	Calc.		Hallado					
112	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	id.	id.	92	186.5- 188.5	a, i	C H NO 17 25 4 .HCl	59.38 59.27	7.62 7.55	4.07 3.80		
113	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	id.	id.		No purificado							
114	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	id.	id.	61.5	185.5- 187.5	a, i	C H NO 18 27 4 .HCl	60.40 60.07	7.89 7.88	3.97 3.85		
115	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	id.	id.	37	185.5- 187.5	a, i	C H NO 19 29 4 .HCl	61.36 62.06	8.13 7.98	3.77 3.49		
116	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	id.	id.		No purificado							
117	H	CH ₂	H	H	H	id.	id.		No purificado							
118	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		No purificado							

29000

12 NO

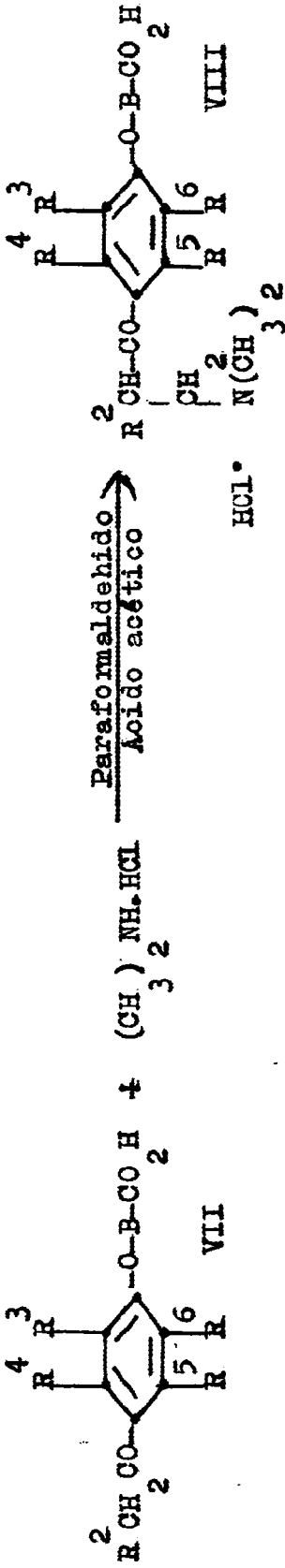




PRODUCTO FINAL


Ej. No.	Preparación de VII	ANÁLISIS						P. fus. (p. eb.) g	Rendimiento %	Fórmula empírica	Calo. Hallado	H	N	Cl
		C	H	O	N	Cl	Cl							
119	27	H	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	25	No purificado						
120	57	CH ₃	Cl	H	id.	id.	id.	171.5-172.5 ^{a,g}	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₄	52.75 53.65	6.36 6.04			
121	58	H	Cl	H	id.	CH(CH) ₃	22	No purificado						
122	59	H	Cl	H	id.	(CH) ₃ CH ₂	32	167-169 ^j	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₄	57.75 57.47	6.36 6.37			19.46 19.09
123	60	H	Cl	H	id.	CH(CH) ₃	23	114-120 ^a						
124	61	H	Cl	H	id.	CH ₃ (CH ₂) ₄	4	146-148.5 ^{a,k}	C ₁₈ H ₂₆ ClNO ₄	55.10 55.01	6.94 6.65			18.08 17.64





PRODUCTO FINAL

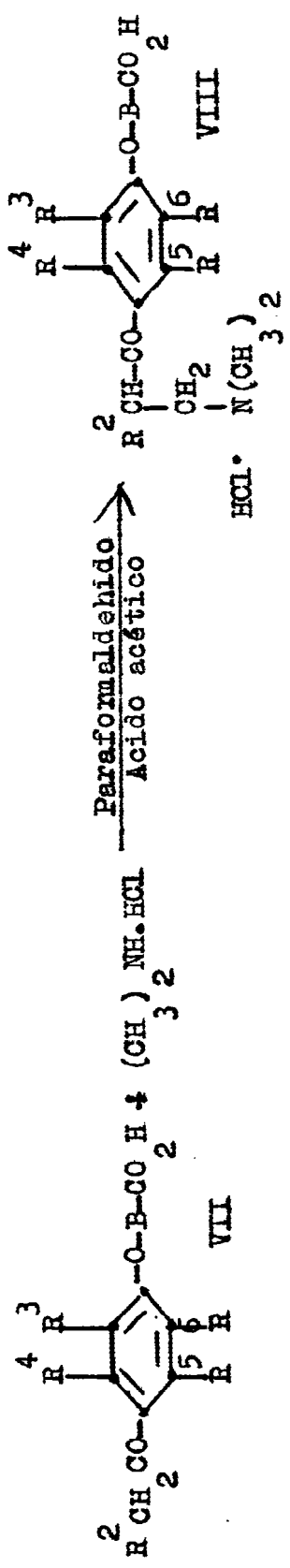
ANÁLISIS

Ej. No.	Preparación de VII	Preparación de VII						Rendimiento %	P. fus. (p. sb.)	Fórmula empírica	C	H	N	Cl
		3	4	5	6	B	R							
125	90	H	HO CCHO 2	H	H	CH ₂	CH ₂	2	No purificado					
126	62	H	Cl	H	H	-CH- CH ₃	-CH- CH ₃	3	No purificado					
127	63	H	Cl	H	H	id.	id.	2 5	158- e, d	C H ClNO 16 22 .HCl	52.75 Hallado 52.87	3.85 3.79		
128	24	H	Cl	H	H	-CH- C ₂ H ₅	-CH- C ₂ H ₅	id.	158- e, d	C H ClNO 17 24 .HCl	53.97 Hallado 54.28	3.70 3.63		
129	72	H	Cl	H	H	(CH) ₂	(CH) ₂	3	No purificado					
130	91	H	Cl	Cl	H	-CH- 2	-CH- 2	2 5	No purificado					
131	31	H	Cl	H	H	id.	id.		No purificado					

293853



12-63



PRODUCTO FINAL

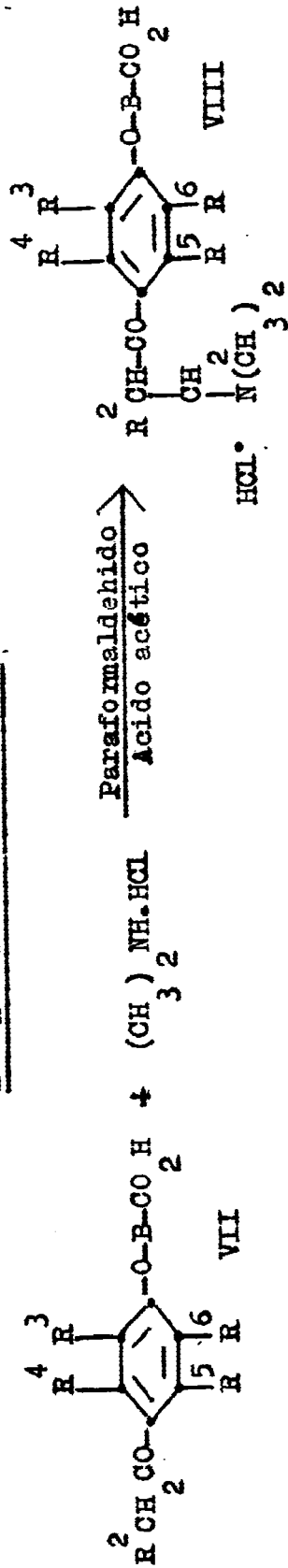
ANALISIS

Ej. No.	Preparación de VII	Ej. No.	3	4	5	6	B	R	Rendimiento %	P. fus. (p. eb.)	ANALISIS				
											Fórmula empírica	C	H	N	Cl
139	94	Cl	Cl	Cl	H	H	-CH ₂	(CH) CH ₂	No purificado						
140	65	H	CH ₃	H	H	id.	id.	FC	No purificado						
141	66	H	Cl	H	H	id.	id.	(CH ₃) ₂ OCH ₂	No purificado						
142	95	Cl	Cl	H	H	id.	id.	id.	No purificado						
143	67	H	Cl	H	H	id.	id.		No purificado						
144	84	Cl	Cl	H	H	id.	id.	id.	No purificado						
145	68	H	Cl	H	H	id.	id.		No purificado						
146	85	Cl	Cl	H	H	id.	id.	id.	No purificado						

293053

121





PRODUCTO FINAL

ANÁLISIS

Preparación de VII Ej. No. R	Rendimiento %						P. fus. (p. eb.)	Fórmula empírica	C	H	N	Cl
	3	4	5	6	2	R						
147	H	CH ₃	H	H	H		No purificado					29305
148	H	id.	H	H	H		No purificado					29305
149	H	id.	H	H	H		161- a, i	C H N O S 22 27 4	60.40	6.44	3.19	29305
150	H	id.	H	H	H	H	162	.HCl	Hallado 61.02	6.98	2.84	29305
151	H	Cl	H	H	H	(CH) ₂ -O-CH	160- 162	C H N O 14 19 4	55.72	6.68	4.64	11.75
152	-(CH) ₂	CH ₃	H	H	H	id.	No purificado		Hallado 55.92	6.79	4.56	11.59
153	-(CH) ₂	CH ₃	H	H	H	id.	179- 183- 170- 171.5	C H N O 18 25 4	60.75	7.36	7.36	11.59
154	Grupo 2, 3-trimetileno								Calo.			
155	Grupo 2, 3-trimetileno								Hallado			



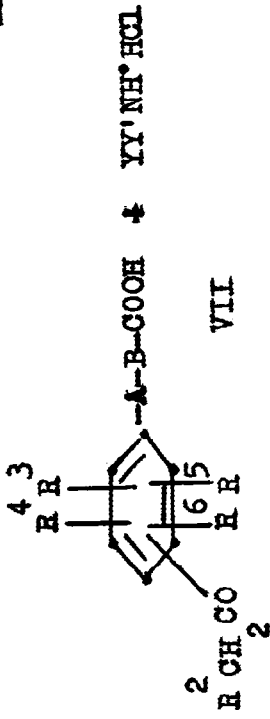
-293853

2 No

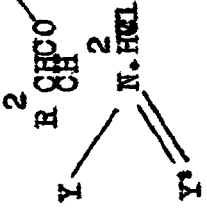
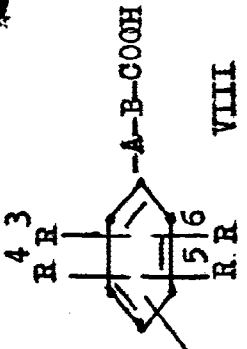


NOTAS AL PIE DE LAS TABLAS VII Y VIII.

- a) Triturado con éter
- b) Cristalizado en metanol.
- c) Cristalizado en alcohol isopropílico y en etanol.
- d) Cristalizado en una mezcla de etanol y acetona.
- e) Triturado con acetona.
- f) Cristalizado en alcohol isopropílico y en acetonitrilo.
- g) Cristalizado en una mezcla de alcohol isopropílico éter.
- h) Cristalizado en una mezcla de metanol y éter.
- i) Cristalizado en una mezcla de etanol y éter.
- j) Digerido en acetona caliente.
- k) Cristalizado en acetonitrilo.
- l) Triturado con alcohol isopropílico.
- m) Triturado con acetato de etilo caliente.
- * Grupo 2,3-tetrametileno.
- ** Grupo 2,3-trimetileno.
- *** Este compuesto es 3-metil-4-(2-dimetilaminometil-4-(4-morfolinil)-butiril)-fenoxiacetato de etilo.
- **** Este grupo es etilentiometileno, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2$.



Paraformaldehido
Acido acético

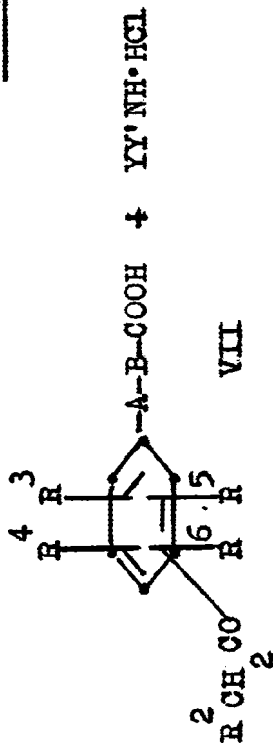


PRODUCTO FINAL

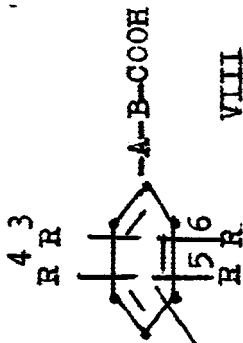
Ej. No.	Preparación de VII	Ej. No.	R	A	B	Posición del grupo acilo	Y	Y'	Rendimiento %	P. fus. ° C	Fórmula empírica	ANÁLISIS		
												O	H	N
154	23	H	H	H	H	3	CH	CH	73	148-152	No purificado			
155	28	H	H	H	H	3	CH ₂ -(CH)	CH	48	162-167	No purificado			
156	76	2-CH	4-OH	H	H	5	CH	CH	76	85-96 ^m	No purificado			
157	29	2-CH	4-CH	H	H	5	id.	id.	63	159-162	No purificado			
158	77	6-H	3-CH	4-H	5-CH	2	id.	id.	68	165-167	No purificado			

23853





Paraformaldehído
 Acido acético

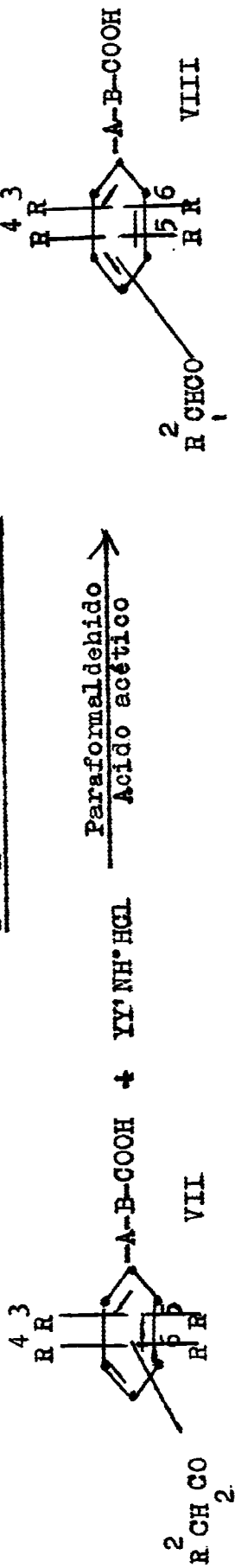


PRODUCTO FINAL

Ej. No.	Preparación de VII	Ej. No.	Preparación de VIII	A	B	Posición del grupo acilo	Y	Y'	Rendimiento %	P. fus. ° C	Formula empírica	ANALISIS			
												C	H	N	Cl
159	79	6-H	3-Cl	4-H	5-Cl	2	CH	OH	53	164 ^{a,b}	No purificado				
160	79	6-H	3-H	4-H	5-Cl	2	id.	id.	43	167 ^d	Calc. C H ClNO 50.01 5.70 4.17 Hallado 14.18 4 50.16 5.54 4.18				
161	73	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	CH	-(CH) - CH	59	153 ^d	No purificado				
162	75	2-H	3-CH ³	5-H	6-H	4	id.	id.	81	155 ^l	No purificado				
163	75	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	CH	id.	-	Jarabe	No purificado				
164	80	2-Cl	3-H	4-Cl	6-H	3	CH	CH	-	Jarabe	No purificado				

03853 12





Ej. No.	Preparación de VII	Posición del grupo acilo	Y	Y'	Rendimiento %	P. fus. ° C
165	2-Cl	3	CH	CH	-	Jarabe
166	6-H	2	id.	id.	60	158- ^a 160
167	2-H	4	(CH)	id.	-	No purificado
168	2-Cl	4	CH-(CH)	CH	-	No purificado

PRODUCTO FINAL

Rendimiento 85% P. fus. 156.5-159.5 k

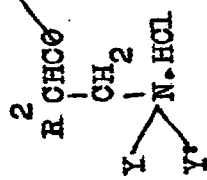
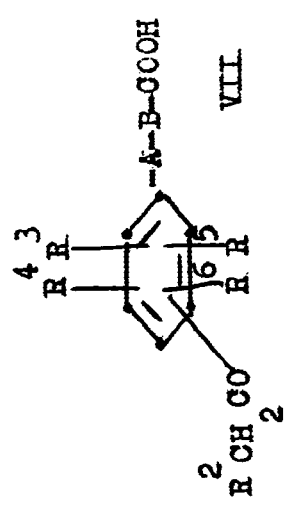
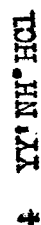
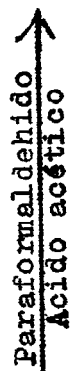
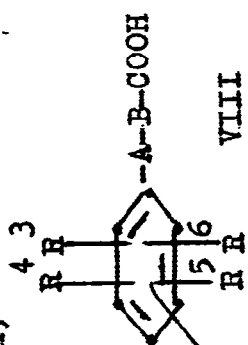
FORMULA EMPIRICA

C₁₈H₂₃Cl₂NO₄

ANALISIS
 Calco. 50.93 C H N Cl
 Hallado 50.69 5.73 3.29 25.0
 5.89 3.52 25.0

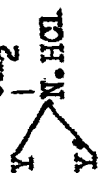
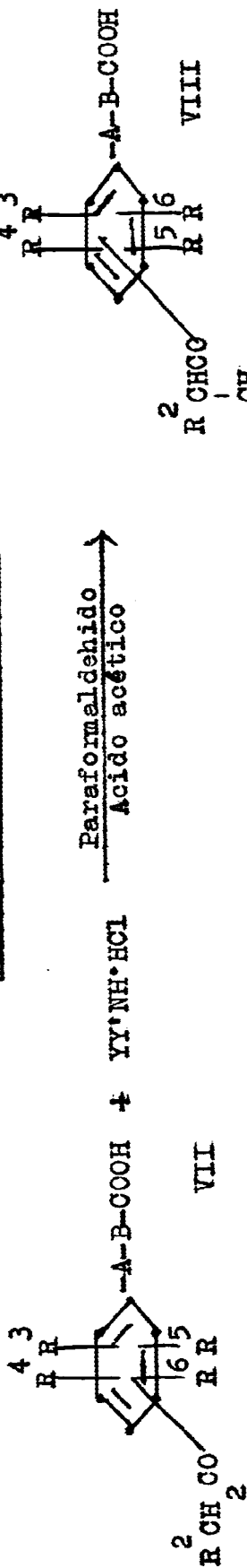
203833





Preparación Ej. de VIII Nº. Ej. Nº.	3 R	4 R	5 R	6 R	A	B	Posición del grupo anillo	2 R	Y	Y'	N	
169	2-H	3-OH - 3	5-H	6-H	0	-OH - 2	4	H	CH - (CH) - CH 8 2 3			
170	2-H	3-OH - 3	5-H	6-H	0	id.	4	H	CH - (CH) - CH 8 2 2			
171	2-H	id.	5-H	6-H	0	id.	4	H	CH - N - (CH) 2 2 2	CH ₃		
172	2-H	id.	5-H	6-H	0	id.	4	CH - 3				
173	2-H	3-Cl	5-H	6-H	0	id.	4	CH - 3				id.





Prepe- ración de VII Ej. N.º.	3 R	4 R	5 R	6 R	A	B	Posición del grupo del anillo	2 R	Y N Y'
174	2-H	3-Cl	5-H	6-H	0	-CH ₂	4	Cl- -CH ₂	
175	2-H	3-Cl	5-H	6-H	0	id.	4	C H 3 7 -CH ₂	id.
176	2-H	3-Cl	5-H	6-H	0	id.	4	CH O- 3 -CH ₂	id.
177	2-H	3-Cl	5-H	6-H	0	(CH) ₂ S-OH -CH ₂	4	C H 2 5 -CH ₂	id.
178	2-H	3-CH ₃	5-H	6-H	0	-CH ₂	4	Cl	id.

Véanse notes al pie al final de la tabla VII.





Los siguientes ejemplos describen la preparación de compuestos representativos de ácidos β -aminoacilfenoxibenzoicos comprendidos también en el dominio del invento. Mientras que estos compuestos se preparan en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 96, los ácidos acilfenoxibenzoicos utilizados como intermediarios en esta fase se obtienen por métodos distintos de los seguidos para preparar los ácidos acilfenoxialcanoicos. En los ejemplos siguientes se exponen métodos adaptables para preparar ácidos acilfenoxibenzoicos, y que proporcionan igualmente otros compuestos de este tipo incluidos en la finalidad del invento. Tales técnicas pueden adaptarse en general también para preparar los correspondientes compuestos de ácidos acilfenilmercaptobenzoicos.

15

EJEMPLO 179.

Clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4-²-(dimetilaminometil)-propionil⁷-fenoximetilbenzoico.

FASE A. Preparación de 4-(3-cloro-4-propionilfenoximetil)-benzoato de etilo.

20

Se disuelve 18 g. (0,10 mol.) de 3-cloro-4-propionilfenol en 50 ml. de metanol anhidro. Se añade en porciones sodio metálico limpio (1,85 g., 0,08 mol.); disuelto el sodio, se añade 4-clorometilbenzoato (10 g., 0,05 mol.).

25

Luego se somete la mezcla cuatro horas a reflujo, se deja enfriar, y se agregan 100 ml. de agua. Se extracta la mezcla reaccionante con éter etílico, se lava con hidróxido sódico al 5% y agua, y la fase orgánica se deseca y se evapora, para obtener un aceite pardo que cristaliza por reposo. Después de recristalizar en etanol, se obtienen 15 g. (86%)

30

de 4-(3-cloro-4-propionilfenoximetil)-benzoato de etilo,

20385 12 NOV



p.fus. 58-60°C.

Análisis para $C_{19}H_{19}O_4Cl$:

Calculado: C, 65,71; H, 5,47.

Hallado: C, 66,26; H, 5,55.

5 Fase B. Preparación de ácido 4-(3-cloro-4-propionilfenoximetil)-benzoico.

10 Se calienta 4-(3-cloro-4-propionilfenoximetil)-benzoato de etilo (5 g., 0,015 mol.) en solución de hidróxido sódico al 5% (20 ml.) en baño de vapor, con agitación, durante 3 1/2 horas. Después de enfriar y acidificar con ácido clorhídrico concentrado, se obtiene un sólido blanco, que, por recristalización en una mezcla de etanol y agua, da 4,1 g. (90%) de ácido 4-(3-cloro-4-propionilfenoximetil)-benzoico, p.fus. 153-155°C.

15 Análisis para $C_{17}H_{15}O_4Cl$:

Calculado: C, 63,95; H, 4,70.

Hallado: C, 64,18; H, 4,91.

20 Fase C. Preparación de clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-propionil7-fenoximetil-benzoico.

Este producto se prepara en lo esencial como en el ejemplo 96, pero calentando media hora a 120-130°C. los materiales siguientes:

25	Acido 4-(3-cloro-4-propionilfenoximetil)-benzoico	5,0 g. (0,016 mol.)
	Paraformaldehido	2,0 g. (0,070 mol.)
	Clorhidrato de dimetilamina	2,5 g. (0,032 mol.).

30 EJEMPLO 180.

Clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril7-fenoximetil-benzoico.



Fase A. Preparación de 4-clorometilbenzonitrilo.

5 En un matraz de tres bocas, con tubo de entrada y salida de gas, agitador y termómetro, se pone p-tolunitrilo (100 g., 0,854 mol.). Se empieza a agitar, y se calienta el nitrilo a 120-130°C. Se introduce gas cloro en el líquido, a ritmo moderado, y se acelera la reacción con una lámpara incandescente. La adición continúa hasta que el nitrilo absorbe 30 g. del gas (unas dos horas). Se deja reposar el material durante la noche al aire, y así se forma una masa cristalina, que se lava dos veces con etanol y se seca al aire. Concentrando la solución etanólica a la mitad de volumen, se obtienen 73,4 g. (57%) de 4-clorometilbenzonitrilo, p.fus. 75-77°C.

10

Fase B. Preparación de ácido 4-clorometilbenzoico.

15 Se someten a reflujo, y se agitan 14 horas con ácido clorhídrico concentrado (500 ml.), 25 g. (0,164 mol) de 4-clorometilbenxonitrilo. Al enfriar, se forma un sólido, que se separa por filtración y se seca en desecador, para obtener 26,6 g. (94,5%) de ácido 4-clorometilbenzoico, p.fus. 202-203°C.

20

Fase C. Preparación de 4-clorometilbenzoato de etilo.

25 Se disuelve ácido 4-clorometilbenzoato (26,6 g., 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, condensador de reflujo y tubo de desecación. Se inicia la agitación, y se introduce durante una hora cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro, manteniendo la temperatura a 50-60°C. Luego se tiene la



293051

mezcla una hora a reflujo, se enfría, y se deja reposar durante la noche. A continuación, se evapora el etanol en vacío, y el residuo se recoge en éter, se lava con carbonato sódico al 5%, se seca, y por evaporación deja un aceite que destila a 91-93°C. y 0,6 mm. de presión, y da 22,7 g. (74%) de 4-clorometilbenzoato de etilo.

5

Fase D. Preparación de clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril7-fenoximetilbenzoico.

10

Este producto se prepara siguiendo en sustancia los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 179, fases A a C, con las siguientes modificaciones:

a) Reemplazar el fenol empleado en la fase A por una cantidad equimolecular de 3-cloro-4-butirilfenol, y emplear las otras sustancias, y el método seguido en el ejemplo 179, fase A, para preparar el éster, que se hidroliza luego por el procedimiento descrito en la fase B del ejemplo 179, para obtener un 64% de ácido 4-(3-cloro-4-butirilfenoximetil)-benzoico, p. fus. 144-145°C.

15

20

b) Hacer reaccionar el ácido benzoico con clorhidrato de dimetilamina, por el método descrito en la fase C del ejemplo 179, para obtener clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril7-fenoximetilbenzoico.

25

EJEMPLO 181.

Clorhidrato de ácido 3-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril7-fenoximetilbenzoico.

30

Fase A. Preparación de 3-(bromometil)-benzoato de metilo.



5 En un matraz de cuatro bocas, provisto de agitador, condensador de reflujo, tubo de desecación, termómetro y embudo cuentagotas, se pone cloruro de 3-metilbenzoilo (105,5 g., 0,68 mol.), se calienta a 180°C., se inicia la agitación, y se mantiene la misma temperatura. Se
10 añade bromo (110 g., 0,69 mol.) a gotas durante una hora; luego se agita la mezcla hora y media más, a 180°C., y finalmente se enfría. Sin dejar de agitar, se agrega metanol (67 ml.) a gotas a la mezcla, durante una hora. Seguidamente se destila la mezcla, y da el producto puro, que
15 cristaliza por reposo. Así se obtienen 79 g. (50%) de 3-(bromometil)-benzoato de metilo, p.eb. 136-137°C. a 8 mm. de presión.

15 Fase B. Preparación de clorhidrato de ácido 3-3-cloro-4-
2-(dimetilaminometil)-butiril-7-fenoximetil-
benzoico.

Este producto se prepara siguiendo en lo esencial los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 179, fases A a C, con las modificaciones siguientes:

- 20 a) Reemplazar el fenol y el benzoato empleados en la fase A por cantidades equimoleculares de 3-cloro-4-butirilfenol y 3-(bromometil)-benzoato de metilo, respectivamente, para obtener 40% de 3-(3-cloro-4-butirilfenoxi-
25 metil)-benzoato de metilo, aceite que destila a 220-221°C. y 0,3 mm. de presión.
- b) Hidrolizar el referido éster por el método descrito en la fase B del ejemplo 176, para obtener 77% de ácido 3-(3-cloro-4-butirilfenoxi-
30 metil)-benzoico, p.fus. 132-133,5°C.; y



5 c) Hacer reaccionar el compuesto de ácido benzoico con clorhidrato de dimetilamina, por el procedimiento descrito en la fase C del ejemplo 179, lo cual da clorhidrato de ácido 3-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril-7-fenoximetil-benzoico.

EJEMPLO 182.

Clorhidrato de 2-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril-7-fenoximetil-benzoato de metilo.

10 Fase A. Preparación de 2-(bromometil)-benzoato de metilo.

15 En un matraz de cuatro bocas, provisto de agitador, condensador de reflujo, tubo de desecación, embudo cuentagotas y termómetro, y calentado a 185°C., se pone cloruro de 2-metilbenzoilo (135 g., 0,845 mol.), se comienza a agitar, y se añade a gotas bromo (141 g., 0,882 mol.) durante hora y media. Se agita la solución otra hora más a 180°C., y se deja enfriar. Se añade a gotas metanol (84,5 ml.) durante hora y media, y la solución oscura resultante se recoge en éter y se lava con solución saturada de carbonato sódico y agua, y se deseca. El éter se evapora en vacío, sin aplicar calor, y se obtienen 189 g. (95%) de 2-(bromometil)-benzoato de metilo.

25 Fase B. Preparación de clorhidrato de 2-3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butiril-7-fenoximetil-benzoato de metilo.

Este producto se prepara en lo esencial como se describe en el ejemplo 179, fases A y C, con las siguientes modificaciones:

12 NOV



3853

- a) Reemplazar el fenol y el benzoato empleados en la fase A por cantidades equimoleculares de 3-cloro-4-butirilfenol y 2-(bromometil)-benzoato de metilo, respectivamente, para obtener 75% de 2-(3-cloro-4-butirilfenoximetil)-benzoato de metilo, p.fus. 82-83°C.; y
- b) Hacer reaccionar el éster con clorhidrato de dimetilamina, por el método descrito en el ejemplo 179, fase C., para obtener clorhidrato de 2-3-cloro-4- β -(dimetilaminometil)-butiril γ -fenoximetil-benzoato de metilo.

EJEMPLO 183.

Clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4- β -(dimetilaminometil)-butiril γ -fenoxi-benzoico.

15 Fase A. Preparación de 4'-(3-clorofenoxi)-acetofenona.

Se combinan 3-clorofenol (16,2 g., 0,125 mol.) e hidróxido potásico sólido (8,3 g., 0,125 mol.), y se calientan a 150°C. en vacío de aspirador durante dos horas. Se añaden 4-bromoacetofenona (25 g., 0,125 mol.) y cobre en polvo (0,2 g., como catalizador), y la mezcla se calienta a 190-200°C. durante tres horas. Después de enfriar, se extracta la mezcla reaccionante con otra de éter e hidróxido sódico al 5%. Se separa la capa etérea, se lava con hidróxido sódico al 5% y agua, se deseca, y se evapora hasta consistencia oleosa. Se destila el aceite a 150-165°C. y 0,5 mm. de presión, y el producto resultante se vuelve a destilar a 162-164°C. y 2 mm. de presión, para obtener 9 g. (29%) de 4'-(3-clorofenoxi)-acetofenona, que, en forma de su semicarbazona, funde a 165-166,5°C.

293853

12 NOV



Fase B. Preparación de ácido 4-(3-clorofenoxi)-benzoico.

Se suspende 4'-(3-clorofenoxi)-acetofenona (5 g.,
 0,020 mol.) en una solución de permanganato potásico (9,75
 g., 0,062 mol.) en hidróxido sódico al 10% (40 ml.), y se
 5 calienta tres horas en baño de vapor, agitando. La aceto-
 fenona se disuelve, y precipita dióxido de manganeso. El
 exceso de permanganato se reduce con peróxido de hidróge-
 no al 30%, y el dióxido de manganeso se retira por filtra-
 ción. La solución clara obtenida se acidifica con ácido
 10 clorhídrico concentrado, y da un sólido blanco, que, re-
 cristalizando en una mezcla de etanol y agua, deja 4 g.
 (80%) de ácido 4-(3-clorofenoxi)-benzoico, p.fus. 135-
 136°C.

Análisis para $C_{13}H_9O_3Cl$:

15 Calculado: C, 62,79; H, 3,65.
 Hallado: C, 62,65; H, 3,79.

Fase C. Preparación de 4-(3-clorofenoxi)-benzoato de me-
tilo.

Se somete a reflujo ácido 4-(3-clorofenoxi)-benzoi-
 20 co (16 g., 0,065 mol.) en metanol anhidro (100 ml.) con
 indicios de cloruro de hidrógeno seco, durante 24 horas.
 Se reduce el volumen del metanol a unos 25 ml., y se aña-
 den 100 ml. de agua. La mezcla se extracta con éter, y
 se lava con bicarbonato sódico saturado y agua, se deseca,
 25 y se evapora hasta consistencia de aceite. Éste se des-
 tila, y da un producto que hierve a 159-162°C., y 0,1 mm.
 de presión, dejando 14 g. (84%) de 4-(3-clorofenoxi)-ben-
 zoato de metilo.

Fase D.



En un matraz redondo de tres bocas, provisto de agitador, condensador de reflujo y tubo de desecación, y de tubo de Gooch en el que se han puesto previamente 32 g. (0,250 mol.) de cloruro de aluminio, se mezcla 4-(3-clorofenoxi)-benzoato de metilo (20 g., 0,076 mol.) con cloruro de butirilo (8,6 g., 0,080 mol.). Se inicia una agitación vigorosa, y la mezcla se somete a calor suave en baño de vapor. El cloruro de aluminio se incorpora despacio, en pequeñas porciones, durante media hora. Sin dejar de agitar, la mezcla se calienta en el baño de vapor durante tres horas, y se deja luego enfriar, agitando todavía. Se agrega hielo machacado (300 g.), y luego a gotas, durante media hora, ácido clorhídrico al 10% (150 ml.), mientras se calienta de nuevo la mezcla en baño de vapor. A continuación, se extracta con éter, se lava con hidróxido sódico al 5% y agua, se deseca, y se evapora hasta consistencia de aceite; éste se destila a 198-202°C., y 0,3 mm. de presión, para dar 13 g. (52%) de 4-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-benzoato de metilo.

20 Fase E. Preparación de clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4-
2-(dimetilaminometil)-butirilfenoxi-benzoico.

Este producto se obtiene en sustancia como se describe en el ejemplo 179, fases A y B, con las siguientes modificaciones:

- 25 a) Hidrolizar el benzoato referido por el método descrito en la fase B del ejemplo 179, para obtener 61% de ácido 4-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-benzoico, p.fus. 122-123°C.; y
- 30 b) Hacer reaccionar este ácido benzoico con clorhidrato de dimetilamina, por el procedimiento



descrito en la fase C del ejemplo 179, para obtener clorhidrato de ácido 4-3-cloro-4- \int 2-(dimetilaminometil)-butiril \int -fenoxi-benzoico.

EJEMPLO 184.

5 Clorhidrato de ácido 2-3-cloro-4- \int 2-(dimetilaminometil)-butiril \int -fenoxi-benzoico.

Fase A. Preparación de 2-(3-clorofenoxi)-benzoato de metilo.

Se mezclan m-clorofenol (64 g., 0,50 mol.), ácido o-bromobenzoico (50 g., 0,25 mol.), hidróxido potásico (28 g., 0,50 mol.) y cobre metálico (15 g.), y se calientan en baño de vapor durante cinco horas, en vacío de aspirador. La mezcla se recoge en hidróxido sódico al 5%, se filtra y se acidifica. El aceite formado se recoge en éter, se extrae en bicarbonato sódico saturado, y se acidifica para obtener un aceite; éste se recoge en éter, se deseca y se evapora. El remanente se disuelve en metanol absoluto (200 ml.), y se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través del mismo durante un minuto. La solución se tiene luego 18 horas a reflujo, y se reduce a continuación a unos 100 ml. el volumen del disolvente. Se añade agua (300 ml.), y la mezcla se extracta con éter, se lava con carbonato sódico al 5% y agua, se deseca, y se evapora hasta dejar un aceite; éste se destila, y la fracción que hierve a 130-140°C. y 0,5 mm. de presión da 29,5 g. (45%) de 2-(3-clorofenoxi)-benzoato de metilo.

Fase B. Preparación de 2-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-benzoato de metilo.

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador, tubo de desecación y tubo de carga de Gooch, se ponen 2-



(3-clorofenoxi)-benzoato de metilo (19 g., 0,073 mol.) y cloruro de butirilo (7,7 g., 0,073 mol.). Se inicia la agitación, y la mezcla se calienta en un baño de vapor, mientras se agrega cloruro de aluminio (29 g., 0,22 mol.) en pequeñas porciones por el tubo de Gooch, durante media hora. La mezcla se agita, y se calienta en baño de vapor durante 24 horas; se enfría, y se añaden 100 g. de hielo y 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Luego se calienta media hora más en baño de vapor, y se enfría. El aceite separado se recoge en éter, se lava con bicarbonato sódico saturado y agua, se enfría, y por evaporación da un aceite que destila a 176-180°C. y 0,2 mm. de presión y deja 6,2 g. (26%) de 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-benzoato de metilo.

15 Fase C. Preparación de clorhidrato de ácido 2-3-cloro-4-
2-(dimetilaminometil)-butirilfenoxi-benzoico.

Este producto se prepara en sustancia como se describe en el ejemplo 179, fases B y C, con las modificaciones siguientes:

20 a) Hidrolizar el 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-benzoato de metilo por el método descrito en la fase B del ejemplo 179, para obtener 70% de ácido 2-(3-cloro-4-butilfenoxi)-benzoico; y

25 b) Hacer reaccionar este producto con clorhidrato de dimetilamina, por el método descrito en la fase C del ejemplo 179, para obtener clorhidrato de ácido 2-cloro-4-2-(dimetilaminometil)-butirilfenoxi-benzoico.



5 Debe advertirse que las dosis de los nuevos com-
 puestos de este invento varían ampliamente según la edad
 y el peso corporal del paciente en tratamiento, de la do-
 lencia particular y de la potencia relativa del diurético
 elegido. La dosis diaria total será del orden de 25 a
 2000 mg., administrada en fracciones durante la jornada.
 Para ello, pueden elaborarse tabletas, píldoras, cápsulas
 y similares, que contengan, por ejemplo, 25 a 500 mg. de
 principio activo, y faciliten el ajuste sintomático de las
 10 dosis según cada paciente. Estas dosis son muy inferio-
 res a la tóxica de los compuestos de este invento.

15 Como cada uno de estos compuestos se puede dispo-
 ner en una forma farmacéutica similar a la descrita en los
 siguientes ejemplos, o en otras apropiadas para adminis-
 tración peroral o parentérica, susceptibles de preparación
 por métodos bien conocidos, sólo se mencionan unos pocos
 ejemplos para ilustrar la de formas farmacéuticas repre-
 sentativas.

EJEMPLO 185.

20 Cápsulas rellenas en seco con 50 mg. de ingrediente por
 unidad.

Cada cápsula núm. 2 contiene:

25	Clorhidrato de ácido 3-cloro-4- 2-(dimetilaminometil)-buti- ril-7-fenoxiacético (del ejem- plo 96)	50 mg.
	Lactosa	174 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1 mg.</u>
		225 mg.

30 El clorhidrato de ácido 3-cloro-4-2-(dimetilamino-
 metil)-butiril-7-fenoxiacético se reduce a polvo núm. 60.
 La lactosa y el estearato de magnesio se pasan por un tamiz

202853 12 NO



núm. 60 al polvo, y los ingredientes combinados se mezclan durante diez minutos y se cargan seguidamente en cápsulas de gelatina seca núm. 2.

5 Pueden prepararse cápsulas rellenas en seco similares reemplazando el ingrediente activo del ejemplo anterior por cualquiera de los otros nuevos compuestos de este invento.

EJEMPLO 186.

Forma parentérica con 10 mg. de ingrediente activo por mililitro de composición.

10 Contiene por mililitro:

	Clorhidrato de ácido 2,3-dicloro-4- β -(1-piperidilmetil)-butiril-7-fenoxiacético	10,0 mg. ^A
	Polisorbato 80	1,0 mg.
15	Citrato sódico	1,0 mg.
	Alcohol bencílico	9,0 mg.
	Solución de sorbita USP.	0,5 ml.
	Agua inyectable, c.s. para	1,0 ml.

^A Puede variarse sin afectar a la técnica general.

20 Instrucciones para hacer 100 ml. de composición.

Se disuelven polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitan), citrato sódico y alcohol bencílico en unos 40 ml. de agua inyectable, y se añaden luego clorhidrato de ácido 2,3-dicloro-4- β -(1-piperidilmetil)-butiril-7-fenoxiacético y cuentas de vidrio (de 3-6 mm. de diámetro) hasta

25 la mitad del volumen del líquido. Se vierte la mezcla en una ampolleta, y ésta se tapona y se deja en un triturador de rodillos durante 24-48 horas. Después de retirar el material del triturador, la suspensión se vierte a través de

30 un embudo de Buchner para separar las cuentas, y éstas se enjuagan luego con agua suficiente para completar 50 ml. de filtrado. A continuación se añade la suspensión de sorbita, y se mezcla íntimamente con aquél.

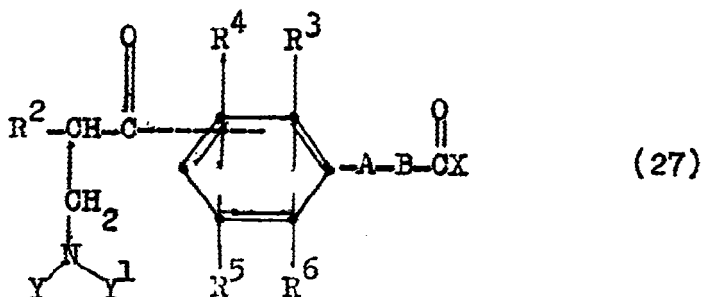


====: N O T A :====

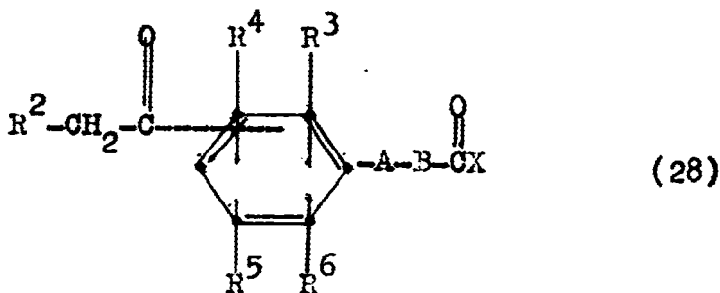
Se reivindica como objeto de esta patente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de ácido acético, y especialmente un compuesto de los del grupo de fórmula

5



y su sal ácida de adición, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



10

con una sal de una amina secundaria elegida entre una dialquilmina y una amina heterocíclica mononuclear nitrogenada, en presencia de un aldehído del grupo formado por formaldehído y paraformaldehído, donde A se elige entre oxígeno y azufre; B se elige entre alquileno, fenileno, bencileno, alquiloxilo, alquileno y alquiltioalquileno; R² se elige del grupo integrado por hidrógeno, halógeno y radicales alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, dialquilaminoalquilo, carbocionalquilo, hidroxilo,

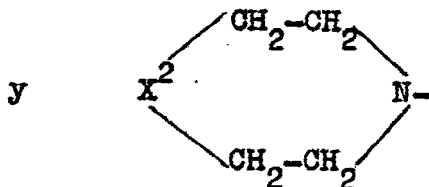
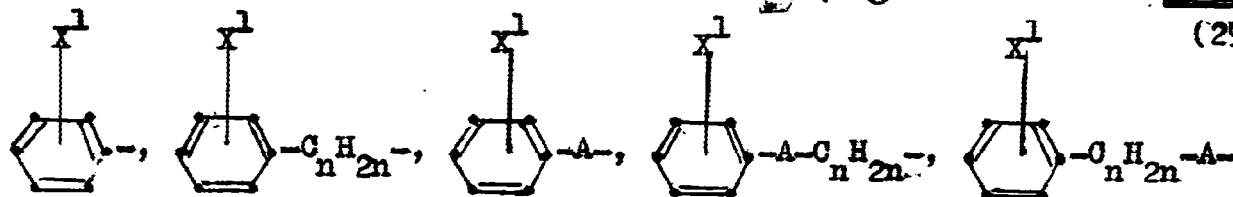
15

23853



12 NO



(29)



(29 bis)

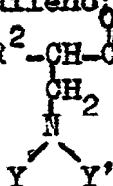
donde A es como queda definido; X¹ se elige del grupo formado por hidrógeno, halógenos y radicales levialquilo y levialcoxilo, y X² se elige del grupo integrado por oxígeno, metileno y un enlace divalente entre los dos átomos de carbono a que está ligado el radical X²; n es un número entero, de 1 a 5; y R³, R⁴, R⁵, y R⁶ representan un miembro del grupo formado por hidrógeno, halógenos y radicales levialquilo, levialcoxilo, levialquiltio, carboxialquiloxi, carboxialquiltio, hidroxilo, nitro, levialcancoilamino, trifluorometilo y , donde X³ se elige entre hidrógeno, halógenos y radicales levialquilo; y reuniendo dos de los radicales R³ y R⁶ de átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico con los átomos de carbono a que están ligados, se forma un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; X representa un miembro del grupo formado por radicales hidroxilo, alcoxilo y , donde R⁷ y R⁸ representan un miembro elegido del grupo formado por radicales alquilo y arilo, y reunidos con el átomo de nitrógeno a que están ligados, forman un grupo heterocíclico de los del grupo integrado por morfolino, piperacino, pirrolidino y piperidino; e Y, Y¹ se eligen entre levialquilos, y juntos con el átomo de nitrógeno a que están ligados forman un grupo heterocíclico elegido entre piperidino, pirrolidino y N-metilpiperacino.



293853

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, para obtener los compuestos indicados en los que A es oxígeno; B, levialquileno; X, el radical hidroxilo, según el cual el grupo $R^2-CH-C(=O)-$, donde R^2 , Y, Y' son como se ha

5



definido, se encuentra en la posición 4 de la fracción fenoxialcanoica.

10

3ª.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de ácido acético, por el cual un compuesto alifáticoacoilfenílico se hace reaccionar con una sal de una amina secundaria en presencia de un compuesto del grupo constituido por formaldehído y paraformaldehído, para formar una sal del β -aminoacilfenilderivado, y en el que, en cada uno de los citados compuestos alifáticoacoilfenílicos, el anillo de fenilo se enlaza además a un ácido carboxílico orgánico o un éster, por mediación de un átomo de oxígeno o de azufre; y el anillo de fenilo tiene otros n sustituidos, siendo n un entero de 0 a 4, y, si se quiere, los ésteres y amidas del ácido resultante se obtienen por métodos conocidos.

15

20

4ª.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de ácido acético.

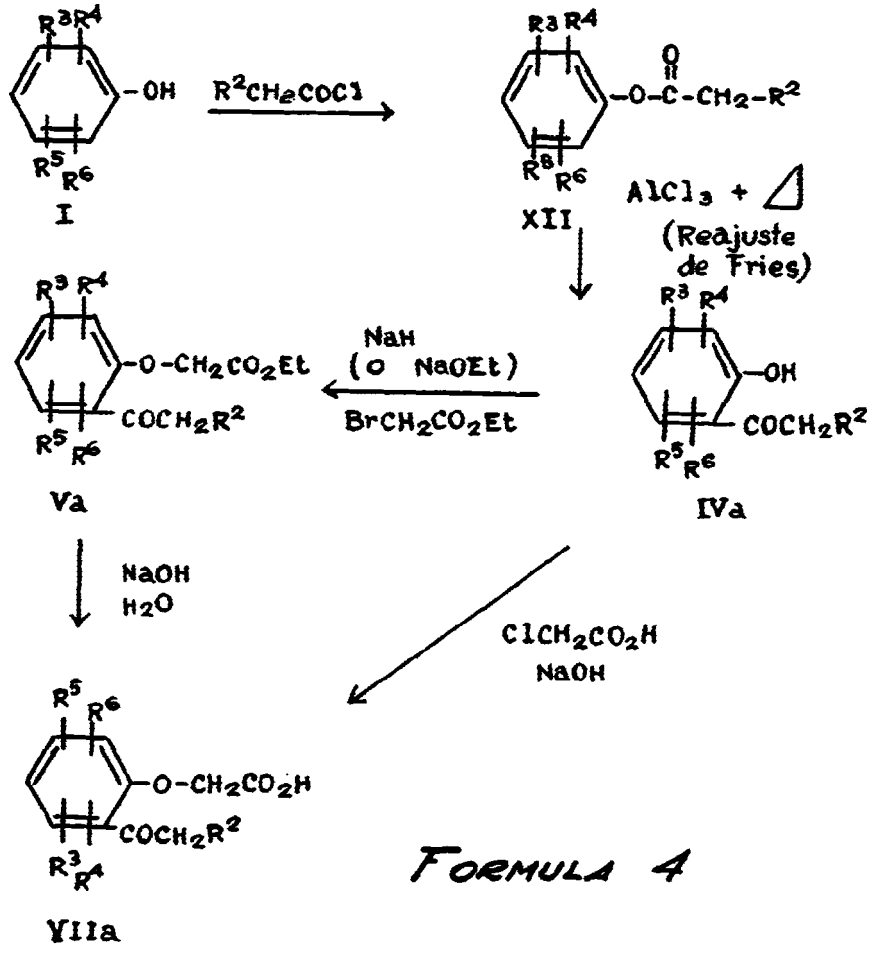
Es ta memoria consta de ochenta y ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 12 NOV. 1963

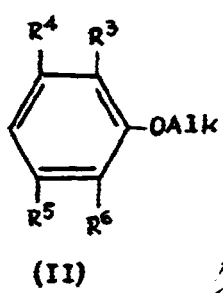
P. A.



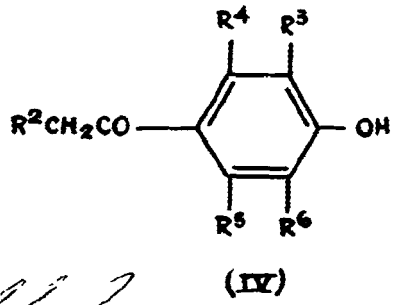
Preparación de
ácidos o-acilfenoxiacéticos (VIIa)



FORMULA 5



FORMULA 6



[Handwritten scribbles]