



1964

303682

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 - domiciliada en Rahway (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue.

por:

"Procedimiento para preparar ácidos ariloxialcanoicos".

=====

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para preparar ácidos  $\sqrt{4}$ -(2-metilenalcanoil)-fenoxi $\bar{7}$ -acéticos, compuestos dotados de propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas, y que por ello son útiles en el tratamiento de muchas dolencias derivadas de una excesiva retención de

3.3032

2



electrolíticos, como hipertensión, edemás y otras afecciones relacionadas con la retención de electrolitos y de líquido.

Estudios farmacológicos de los productos obtenidos por este procedimiento demuestran que poseen la propiedad, singular entre los diuréticos, de poder promover una descarga de electrólitos dos a cinco veces mayor que la lograda con los diuréticos conocidos. La mayoría de estos últimos alcanzan cierto limen de excreción de electrólitos, mientras que los compuestos de este invento pueden provocar la excreción de dos a cinco veces dicho valor liminar.

En sustancia, el presente procedimiento consiste en una esterificación que comprende la reacción de un 4-(2-metilalcanoil)-fenol con un ácido 2-haloacético o un éster el mismo, o con un éster de ácido diazoacético. La elección de un disolvente adecuado para el procedimiento depende en gran parte del tipo de ácido acético empleado en la reacción por ejemplo, cuando se trata de un ácido haloacético, el disolvente puede ser un medio acuoso o cualquier disolvente orgánico inerte. En cambio, si el ácido reaccionante es un éster de un ácido haloacético o de un ácido diazoacético, la elección de un medio de reacción se limita al uso de disolventes orgánicos inertes. Sin embargo, los entendidos en la materia comprenderán que si se emplea ácido acético esterificado, los productos obtenidos son los correspondientes derivados esterificados; por consiguiente una vez completada la reacción, es necesario hidrolizar los citados ésteres derivados para obtener los ácidos fenoxiacéticos buscados. En general, la reacción del fenol con el reactivo ácido haloacético se efectúa en presencia

303682

22



de una base, y, con preferencia, la base y el ácido acético sustituido se añaden gradualmente a la solución del fenol de modo que la mezcla reaccionante no sea ácida ni básica, sino sustancialmente neutra. Terminada la reacción, la mezcla así obtenida se acidifica, para formar el ácido 4-(2-metilenoalcanoil)-fenoxi-acético buscado.

El procedimiento viene representado por la ecuación indicada como Formulas 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R es un miembro elegido del grupo integrado por hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y polihalolevialquilo, por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, etc.;

R<sup>1</sup> es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno, un radical hidrocarbilo, o sea un radical monovalente compuesto sólo de carbono e hidrógeno, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, aralquilo, alcarilo, alcaralquilo, etc., y un ion derivado de una base orgánica o inorgánica, como el catión derivado de un metal alcalino o alcalinotérreo o una amina terciaria, por ejemplo, sódico, potasio, calcio, magnesio, trietilamina, etc.;

R<sup>2</sup> es un miembro elegido del grupo compuesto de hidrógeno y levialquilo, como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

X se toma del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo, trihalometilo; y dos de los radicales X de átomos de carbono adyacentes, se unen para formar una cadena alquilénica con tres o cuatro átomos de carbono, por ejemplo, trimetileno, tetrametilo o

303682

22



1,3-butadienileno (o sea  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ); y

Z se elige del grupo formado por halometilo y diazometilo (o sea  $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{CH}-$ ), a condición de que  $\text{R}^1$  represente hidrocarbilo cuando Z designe diazometilo. La letra n representa un número entero menor de 3.

5

10

15

20

25

30

Quando el agente acético de la ecuación anterior es un éster de ácido diacético, es decir, cuando Z representa diazometilo, es indispensable, para que la reacción tenga éxito, que la síntesis se efectúe en un disolvente orgánico inerte y en ausencia de una base. Sin embargo, tanto si el agente acético es un éster de ácido acético como si es un éster de ácido haloacético (es decir, que  $\text{R}^1$  represente hidrocarbilo en la fórmula precedente), el éster intermedio resultante que se forma tiene que ser hidrolizado para producir el ácido  $\text{4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi-7-acético}$  buscado. La saponificación del éster a su ácido acético suele realizarse in situ, sin aislar el éster, y se ajusta, por ejemplo, a la ecuación representada por las Fórmulas 2, donde  $\text{H}^+$  representa el cation de un ácido orgánico o inorgánico enérgico, y R,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como ya se ha definido. Los entendidos en la materia comprenderán que es posible emplear diversos ácidos y bases en la síntesis con resultados igualmente buenos, pues el éxito de la reacción de condensación y de las fases de hidrólisis dependen no del carácter preciso de las fracciones catiónicas y aniónica de la base y el ácido empleado, sino de sus propiedades básicas o ácidas. Se emplea con este fin bicarbonato sódico y ácido clorhídrico, pero se conseguirá igual resultado con cualquier reactivo capaz de producir la basicidad o acidez deseadas en la solución, y que por ello se in-

2. AGO.



303682

cluye dentro del invento.

Una forma preferida de realización del invento comprende la preparación de ácido  $\sqrt{4}$ -(2-metilenalcanoil)-fenoxi-acético, por condensación del derivado acético halosustituido con un 4-(2metilenalcanoil)-fenol, según la ecuación de las Formulas 3, donde R es levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, etc.; R<sup>1</sup> se toma del grupo formado por hidrógeno y levialquilo, como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; R<sup>2</sup> se elige del grupo constituido por hidrógeno y levialquilo, como metilo, etilo, propilo, etc.; X se elige del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, como cloro, bromo, etc., y metilo; y dos radicales X de átomos de carbono contiguos, se unen para formar una cadena 1,3-butadienilénico; Z representa halógeno, como cloro, bromo etc.; y n es un número entero inferior a 3.

La temperatura no es crítica para el éxito de la reacción. Sin embargo, se ha comprobado que el procedimiento se desarrolla mejor aplicando calor, por ejemplo, en un baño de vapor.

Los 4-(2-metilenalcanoil)-fenoles empleados como cuerpos reaccionantes en este procedimiento pueden prepararse por diversos métodos. Uno de ellos consiste en el procedimiento bifásico de introducir un grupo metileno en la posición 2 de la cadena alcanoflica de un 4-alcanoilfenol. La primera fase comprende la reacción de un 4-alcanoilfenol con paraformaldehido y la sal ácida de adición de una amina secundaria, como la de una dilevialquilamina, piperidina o morfolina, para producir la sal 4- $\sqrt{2}$ -(dialquilaminometil)-alcanoilfenol. Esta sal de Mannich se tra-



ta con una base débil, como bicarbonato sódico, aplicando o no calor, para obtener el acilcompuesto insaturado que interesa. Tales reacciones se ilustran mediante la ecuación de las Fórmulas 4, donde R y X son como queda definido;

5 
$$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^3 \\ \searrow \text{R}^3 \end{array}$$
 designa un miembro elegido del grupo que integran

delivialquilamina, piperídina o morfolina; HA es un ácido orgánico o inorgánico capaz de formar sales con aminas, por ejemplo. HCl, y  $\underline{x}$  es un número igual o superior a 1.

Alternativamente, en vez de convertir la sal de  
10 Mannich (I) directamente en el acilcompuesto no saturado, se puede hacer reaccionar primero la base de Mannich con un haluro o sulfato de halocarbilo, para formar la correspondiente sal de amonio cuaternaria. Esta se puede convertir luego en el acilcompuesto no saturado que se busca,  
15 por tratamiento con una solución acuosa de una base débil, como bicarbonato sódico. Otro método alternativo comprende la reacción de la sal de Mannich con un mercaptán, en presencia de bicarbonato sódico, o con una mercaptina sódica. Esta reacción da por resultado la sustitución del grupo dial-  
20 quilamino por un radical organotio, que, por reacción con óxido de plomo o nitrato de plata, en medio débilmente ácido, da el acilcompuesto insaturado que se busca. Las ecuaciones de las Fórmulas 5 dan idea de estos procedimientos, en los cuales R,  $\text{R}^3$ , X y  $\underline{n}$  son como ya se ha definido;  $\text{R}^4$   
25 es un radical levialquilo;  $\text{R}^5$  es un radical orgánico, como alquilo, 2-amino-2-carboxietilo, etc., y A es halógeno o  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ .

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento del invento.

30 EJEMPLO 1º. Preparación de ácido  $\angle^3$ -cloro-4-(2-metilenbuti-



ril)-fenoxi/-acético.

Fase A. 3-Cloroanisol.

Un matraz de cuatro bocas y 3 litros de capacidad se provee de agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y dos embudos graduados de separación. En el matraz se pone hidróxido sódico 10n (200 ml, 2 mol), metanol (400 ml) y m-clorofenol (257 g, 2 mol). Se aplica al matraz un baño de vapor, se pone en marcha el agitador, y se regula el vapor para mantener un reflujo moderado durante toda la reacción. La temperatura inicial de ésta es de 55-60°C al principio y de 75-80°C al final.

Un embudo cuentagotas se carga con sulfato de metilo (652 ml, 880 g, 698 mol), y el otro son hidróxido sódico 10n (500 ml, 5 mol). Las dos soluciones se añaden simultáneamente a la mezcla en reacción, con cuidado de que ésta se mantenga alcalina durante toda ella. La adición requiere 2½ horas.

Después de una hora más de reflujo, la mezcla se refrigera y se vierte en agua fría (2 litros). La fase orgánica superior se separa en un embudo separador, y la acuosa se extrae tres veces con porciones de 400 ml de éter.

Las fases etérea y orgánica reunidas se desecan sobre sulfato sódico anhidro.

El éter se retira por destilación, y el residuo se fracciona a presión reducida en un destilador con columna de 96 cm de altura. La fracción que hierve a 65-67°C y 7-8 mm (78-80°C y 15 mm, u 81-83°C y 18-20 mm) se recoge, en cantidad de 263-281 g (92-99%). Cromatogramas en fase de gas-líquido indican que el material es casi puro.

Fase B. 3-Cloro-4-butirilanisol y 2-butiril-5-cloroanisol.



313682

Un matraz de resina de 2 litros se provee de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo coronado con un tubo desecador de  $\text{CaCl}_2$ , y un Erlenmeyer conectado mediante manguito de Gooch. El aparato se seca en estufa, y se arma en caliente. Se baña el sistema con nitrógeno seco, y en el matraz se pone éter de petróleo (750 ml) ("bencina" Merck, p.eb. 30-60°C), desecado previamente por la noche sobre cloruro de aluminio anhidro. Se agregan m-cloroanisol (213,9 g, 1,5 mol) y cloruro de butirilo (191,8 g, 1,8 mol), y se pone en marcha el agitador. En el Erlenmeyer se carga cloruro de aluminio anhidro (200 g, 1,5 mol), y se añade en porciones durante 30 minutos a la mezcla reaccionante.

Esta mezcla vira gradualmente de color amarillo pálido a anaranjado oscuro; finalmente, comienza a separarse un aceite rojo. Terminada la adición, se sigue agitando por espacio de dos horas más. En el curso de la reacción, es fuerte el desprendimiento de HCl; la temperatura no rebasa 30°C.

La mezcla reaccionante se compone ahora de dos capas: la superior, de bencina, se retira por decantación y se desecha; la inferior, viscosa, se vierte en una mezcla de hielo machacado (1 kg) y de ácido clorhídrico concentrado (450 ml).

Una vez derretido el hielo, se separa el aceite de la fase acuosa, y ésta se extracta tres veces con porciones de 500 ml de éter. Los extractos orgánicos y étereos reunidos se lavan, primero con 150 ml de HCl al 5%, y luego con dos porciones de 150 ml de agua, y se deseca finalmente sobre sulfato sódico anhidro. El éter se eli-



303682

mina por destilación, y el residuo se destila a presión reducida en un alambique con columna de 96 cm.

5 Se recoge la fracción que hierve a 100-110°C y 0,1 mm (122-138°C a 1,5-2,9 mm), en cantidad de 298 g (94%). El producto es una mezcla de 3-cloro-4-butirilani- sol y 2-butiril-5-cloroanisol, a partes casi iguales. En esta fase, la separación es difícil por las técnicas usua- les. Pero los correspondientes fenoles se separan con fa- cilidad, y por eso se utiliza la mezcla para la fase final.

10 Fase C. 3-Cloro-4-butirilfenol y 2-butiril-5-cloro- fenol.

15 Se equipa y arma un frasco de resina de 2 litros, como se ha descrito para la reacción anterior. Se deseca n-heptano (1500ml) durante la noche sobre cloruro de alumi- nio anhidro, y se pone en el matraz con la mezcla de 3-clo- ro-4-butirilanisol y 2-butiril-5-cloroanisol preparada en la fase B (298,6 g, 1,4 mol). Se pone en marcha el agita- dor, y se añade en 15 minutos el cloruro de aluminio (373,4 g, 2,8 mol). La temperatura sube de 20° a 55°C.

20 La mezcla reaccionante se tiene tres horas a reflu- jo, utilizando para calentar un baño de vapor. Se despren- de en abundancia HCl durante este periodo, y se separa una masa vítrea viscosa parda. La agitación se hace mas difícil a medida que avanza la reacción, y a veces hay que interrumpirla. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se re- tira por decantación la capa superior de heptano. El resi- 25 duo se trata con una mezcla de hielo machacado (1 kg) y áci- do clorhídrico concentrado (600 ml. Es necesario agitar y rascar mucho para que el complejo de aluminio se descomponga).

30 La mezcla, que contiene un sólido amarillo, se ex-



303682

tracta tres veces con porciones de 500 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con dos porciones de 250 ml de agua, y se desecan sobre sulfato sódico anhidro. El éter se elimina por destilación, y el residuo se fracciona. La primera fracción, p.eb. 145°C a 0,03 mm (155°C y 0,2 mm), contiene 2-butiril-5--cloro-anisol. La segunda fracción, p.eb. 160-178°C a 0.03 mm (155-175°C a 0,2 mm) es 3-cloro-4-butirilfenol casi puro. Se obtienen 138 g de material, que se solidifica pronto al enfriarse. La recristalización del mismo en ciclohexano (unos 2 litros) da un producto cristalino blanco, p.fus. 82,5-84°C. Una segunda recristalización apenas cambia el punto de fusión. La cromatografía en fase de gas-líquido indica que no hay ningún isómero identificable.

15 Análisis para  $C_{10}H_{11}Cl_2$ :  
Calculado: C, 60,46; H, 5,58; Cl, 17,85.  
Hallado: C, 60,15; H, 5,66; Cl, 17,67.

Fase D. 3-Cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol.

Un matraz redondo de 100ml, provisto de condensador y tubo desecador de cloruro cálcico, se carga con 3-cloro-4-butirilfenol (36,6 g, 0,184 mol), clorhidrato de dimetilamina (20 g, 0,245 mol), paraformaldehido (7,2 g, 0,240 mol), ácido clorhídrico concentrado (0,75 ml) y etanol absoluto (30 ml), y se somete a reflujo en un baño de vapor durante 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> horas.

25 La mezcla reaccionante se enfría, se trata con agua (200 ml), y se extracta con éter (100 ml). La fase acuosa se alcaliniza con bicarbonato sódico saturado; al reposar se separa algo de aceite. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico, y se extracta con éter. La fase acuosa se alcaliniza asimismo, y se deja en reposo durante la noche; luego

30



se acidifica, y se extracta con éter. Los extractos etéreos combinados se desecan sobre sulfato sódico, y se evaporan a presión reducida. El residuo se destila, y da 21,7 g (56%) de 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol, p.eb. 165°C a 0,02 mm.

5

Análisis para  $C_{11}H_{11}ClO_2$ :

Calculado: C, 62,71; H, 5,26.

Hallado: C, 62,21; H, 5,20.

Fase E. Acido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético.

En un matraz redondo de tres bocas y 50 ml, provisto de condensador refrigerado con agua, embudo cuentagotas y agitador magnético, se pone 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol (5,25 g, 0,025 mol) y una solución de hidróxido sódico (1,0 g, 0,025 mol) en agua (10 ml).

10

La solución se agita y se calienta en un baño de vapor, y se añade a gotas, durante una hora, una solución de cloroacetato sódico (2,92 g, 0,025 mol). Luego se añaden simultáneamente, en una hora, una solución de cloroacetato sódico (2,92 g, 0,025 mol) en agua (10 ml) y otra de hidróxido sódico (1,0 g, 0,025 mol) en agua. Después de agitar y calentar durante dos horas más, la mezcla reaccionante se enfría a temperatura ambiente y se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extracta con 50 ml de éter, y la solución etérea se extracta con 50 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución acuosa se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico diluido, se extracta con 50 ml de éter, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad. El residuo, recristalizado en una mezcla de benceno y ciclohexano, da 3,0 g de ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético, que funde a 109-110°C.

15

20

25

30

Análisis para  $C_{13}H_{13}ClO_4$ :



Calculado: C, 58,11; H, 4,88; Cl, 13,20.  
Hallado: C, 57,87; H, 5,05; Cl, 13,02.

EJEMPLO 2º Preparación de ácido  $\sqrt{2}$ ,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético.

Fase A. 2,3-Dicloroanisol.

5 En un matraz redondo de cuatro bocas y 5 litros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y dos embudos cuentagotas, se pone 2,3-diclorofenol (400 ml) e hidróxido sódico 10n (245 ml, 2,45 mol). La temperatura sube hasta 55°C. La mezcla se calienta a 80-85°C en un baño de vapor, y  
10 se pone hidróxido sódico 10n (615 ml, 6,15 mol) en un embudo y sulfato de dimetilo (816 ml, 1090 g, 8,6 mol) en el otro. La base y el sulfato de dimetilo se añaden simultáneamente a gotas, en  $3\frac{1}{2}$  horas, agitando. Se sigue calentando y agitando durante una hora; después, se enfría la mezcla, y se añade agua  
15 (600 ml). El aceite separado no tarda en solidificarse. El sólido se recoge por filtración, y se disuelve en éter (500 ml). El filtrado se extracta con éter (400 ml), y las dos soluciones etéreas se reúnen y se desecan sobre sulfato sódico anhidro. El éter se evapora, y el residuo se seca en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 428 g (98%) de producto, p. fus. 32-33°C.

Fase B. 2,3-Dicloro-4-butirilfenol.

En un matraz de cuatro bocas, provisto de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo (protegido con tubo de  $\text{CaCl}_2$ )  
25 y manguito de Gooch con un Erlenmeyer de 250 ml que contiene cloruro de aluminio anhidro (160 g, 1,2 mol), se pone cloruro de butirilo (128,0 g, 1,2 mol), 2,3 dicloroanisol (197,7 g, 1,11 mol) preparado como se describe en la fase A, y disulfuro de carbono (400 ml). Mientras se enfría la mezcla reaccionante en  
30 un baño de hielo, se añade el cloruro de aluminio en pequeñas



303022

porciones, agitando con tal rapidez que la temperatura de la mezcla no exceda de 20-25°C. Se retira el baño de hielo, y la mezcla se agita una hora a temperatura ambiente, luego 45 minutos en un baño de agua a 55°C, y se mantiene seguidamente a temperatura ordinaria durante la noche.

5 A continuación se añaden n-heptano (400 ml) y cloruro de aluminio (160 g, 1,2 mol), El condensador se ajusta para destilación, se agita la mezcla, y se calienta en un baño de agua calentado a su vez por medio de un baño de vapor. El disulfuro de carbono se elimina por destilación. Se agrega una segunda  
10 porción de heptano (400 ml), se ajusta el condensador para reflujo, y la mezcla en reacción se agita, se calienta tres horas en un baño a 80°C, y se deja luego enfriar. Se decanta el hexano, y el residuo se hidroliza añadiendo lentamente una solución de ácido clorhídrico concentrado (120 ml) y agua (1500  
15 ml). El sólido pardo separado se recoge filtrando con succión, se lava bien con agua, y se disuelve en éter. La solución etérea se extrae dos veces con un total de 2 litros de hidróxido sódico al 5%. El extracto así obtenido se agita con carbón decolorante (Norite), en cantidad de dos cucharaditas pequeñas,  
20 y se filtra con succión a través de una compresa de tierra de diatomeas (Supercel). Al acidificar, se separa un sólido pardo claro, que se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca tres horas a 100°C.

25 El sólido seco se disuelve en benceno caliente (1 litro), y el material insoluble se retira por filtración. Al enfriar, se separa un sólido ligeramente coloreado, que se disuelve en benceno caliente (750 ml). Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente, y luego se enfría a 10°C en un frigorífico.

30 Por filtración se recoge el producto (203 g, 85%), p.fus. 109-



303682

110,5°C; se vierte en 1500 ml de benceno caliente, se trata con carbón descolorante (Norite), y se filtra. Al enfriar, se separa un sólido blanco (180 g, 75%), p.fus. 109-110°C.

Análisis para  $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$ :

5      Calculado: C, 51,52; H, 4,32; Cl, 30,42.  
      Hallado: C, 51,70; H, 4,24; Cl, 30,32.

Fase C. Clorhidrato de 2,3-dicloro-4- $\beta$ -(dimetilaminometil)-butiril- $\gamma$ -fenol.

10      Se reúnen y calientan a reflujo durante tres horas, a cubierto de humedad, 2,3-dicloro-4-butirilfenol (46,62 g, 0,2 mol), paraformaldehído (12,01 g, 0,4 mol), clorhidrato de dimetilamina (32,62 g, 0,4 mol), ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y etanol absoluto (46 ml).

15      Después de reposo por la noche a temperatura ambiente, la solución reaccionante se concentra a presión reducida hasta reducirse a un aceite viscoso. El aceite remanente se tritura con agua (150 ml), y se filtra para retirar un sólido blanco, que resulta ser el fenol inicial (29% recuperado). El filtrado acuoso se extracta con éter, y se concentra luego hasta sequedad a presión reducida, para obtener 62,3 g de clorhidrato de 2,3-dicloro-4- $\beta$ -(dimetilaminometil)-butiril- $\gamma$ -fenol, sólido blanco, p.fus. 130-150°C.

20      La recristalización en etanol absoluto da 27,3 g (59%) de material que funde a 156-159°C.

Análisis para  $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ :

25      Calculado: C, 47,80; H, 5,55; N, 4,29.  
      Hallado: C, 47,77; H, 5,55; N, 4,25.

Fase D. 2,3-Dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol.

30      Se disuelve clorhidrato de 2,3-dicloro-4- $\beta$ -(dimetilaminometil)-butiril- $\gamma$ -fenol (1,0 g, 0,00306 mol) en agua (25 ml), y la solución se alcaliniza añadiendo otra saturada de  $NaHCO_3$ . La solución incolora se calienta en baño de vapor (80-90°C) du-



3 3682

rante 30 minutos, se enfría, y se hace ácida al papel de rojo Congo por adición de HCl 6n. El semisólido resultante se extrae con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El éter se evapora a presión reducida, y deja

5 0,65 g (87%) de un sólido blanco, p.fus. 82-84°C.

La recristalización en hexano da prismas blancos, que funden a 84-85°C.

Análisis para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

Calculado: C, 53,90; H, 4,11; Cl, 28,93.  
Hallado: C, 53,78; H, 3,96; Cl, 29,03.

10

Fase E. Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

15

Se disuelve 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol (1,96 g, 0,008 mol) en etanol absoluto (5 ml), y se trata con una solución de sodio (0,18 g, 0,008 mol) en etanol absoluto (20 ml). Luego se añade bromoacetato de etilo (1,47 g, 0,0088 mol). La solución resultante se agita dos horas a temperatura ambiente, y se calienta 1-1/4 horas a reflujo, agitando. Esta parte de la reacción se efectúa bajo nitrógeno. Se agrega una solución de bicarbonato sódico (1,34 g, 0,016 mol) en agua (50 ml), y se calienta la mezcla dos horas en baño de vapor, agitando.

20

La solución reaccionante se concentra hasta consistencia pastosa, a presión reducida. El residuo se disuelve en agua templada (20 ml), y se acidifica al papel de rojo Congo añadiendo HCl 6n. La goma resultante se extrae con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El éter se evapora a presión reducida, y deja un sólido blanco.

25

La recristalización en tetracloruro de carbono deja 1,81 g (75%) de ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 121-122°C.

30

Análisis para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

303682

22



Calculado: C, 51,51; H, 3,99; Cl, 23,39.  
Hallado: C, 51,23; H, 4,18; Cl, 23,49.

EJEMPLO 3º. Preparación de ácido /2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi/-acético.

Fase A. 2,3-Dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenol.

Este producto se prepara en sustancia por el método descrito en el ejemplo 2º-B, con los reactivos siguientes:

2,3-Dicloroanisol (v. ejemplo 2º-A)	53,11 g (0,3 mol)
Cloruro de 2-etilbutirilo	80,77 g (0,6 mol)
Disulfuro de carbono	350 ml
Cloruro de aluminio	80,00 g (0,6 mol).

La destilación del aceite residual deja 34,45 g (44%) de producto, p.eb. 140-142°C a 0,5 mm. Después de tres recristalizaciones en hexano, se obtienen agujas blancas, p.fus. 85-86°C.

Análisis para  $C_{12}H_{14}Cl_2O_2$ :

Calculado: C, 55,19; H, 5,40; Cl, 27,15.  
Hallado: C, 55,21; H, 5,64; Cl, 26,98;

Fase B. 2,3-Dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenol.

A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenol (0,522 g, 0,002 mol) en ácido acético glacial (15 ml), se añade una solución de bromo (0,319 g, 0,002 mol) en ácido acético glacial (5 ml), a gotas, en un lapso de 15 minutos. (La reacción se inicia con una gota de solución de HBr al 48% al principio del periodo de adición). La agitación prosigue 15 minutos más a temperatura ambiente.

La solución reaccionante, incolora, se vierte en agua (80 ml) que contiene bisulfito sódico (80 mg). El sólido blanco resultante se recoge, se lava con agua, y se seca; su peso es de 0,643 g (95%); p.fus; 120,5-122,5°C. La recristalización en una mezcla de hexano y benceno da prismas que funden a 122,5-123,5°C.

Análisis para  $C_{12}H_{13}BrCl_2O_2$ :

Calculado: C, 42,38; H, 3,85; Br, 23,50; Cl, 20,85.  
Hallado: C, 42,57; H, 3,92; Br, 23,38; Cl, 20,74.

303682

22A



Fase C. 2,3-Dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenol.

Una mezcla de 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenol (0,430 g, 0,00126 mol), cloruro de litio (0,160 g, 0,00378 mol) y dimetilformamida (3 ml), se calienta 2-1/4 horas en baño de vapor, agitando.

La solución reaccionante enfriada se vierte en agua (45 ml), agitando. El sólido blanco resultante se recoge, se lava con agua, y se seca; pesa 0,308 g (94%), y funde a 117-119°C. Dos recristalizaciones en una mezcla de hexano y benceno dan prismas, p.fus. 120-121°C.

Análisis para  $C_{12}H_{12}Cl_2O_2$ :

Calculado: C, 55,62; H, 4,67; Cl, 27,36.

Hallado: C, 55,50; H, 4,71; Cl, 27,35.

Fase D. Ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi/-acético.

El 2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenol obtenido en la fase C anterior se trata en sustancia como queda explicado en la fase E del ejemplo 2º, para obtener ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi/-acético en forma de agujas blancas, p.fus. 124-125 °C.

Análisis para  $C_{14}H_{14}Cl_2O_4$ :

Calculado: C, 53,02; H, 4,45; Cl, 22,36;

Hallado: C, 53,28; H, 4,43; Cl, 22,34.

Sustituyendo el 2,3-dicloro-4-(2-,etilembutiril)-fenol descrito en el ejemplo 2, fase E por los fenoles que se indican, se obtienen los correspondientes compuestos de ácido fenoxi-acético, a saber: 4-(2-metilenbutiril)-fenol, se convierte en ácido  $\sqrt{4}$ -(2-metilenbutiril)-fenoxi/-acético. 3-cloro-4-(2-ciclopentanacriloil)-fenol, se convierte en ácido  $\sqrt{3}$ -cloro-4-(2-ciclopentanacriloil)-fenoxi/-acético. 2,3-tetrametilen-4-(2-metilenbutiril)-fenol, se convierte en ácido  $\sqrt{2,3}$ -tetrametilen-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi/-acético. 3-cloro

22 A



5 -4-(2-metilen-3-fenilpropionil)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 3$ -cloro-4-(2-metilen-3-fenilpropionil)-fenoxi-7-acético. 3-cloro-4-(3-metilacriloil)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 3$ -cloro-4-(3-metilacriloil)-fenoxi-7-acético. 3-cloro-4-

10 (2-etilidenbutiril)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 3$ -cloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi-7-acético. 3-metil-4-(2-propilidenvaleril)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 3$ -metil-4-(2-propilidenvaleril)-fenoxi-7-acético. 3-cloro-4-(2-fenilacriloil)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 3$ -cloro-4-(2-fenilacriloil)-fenoxi-7-acético. 3-cloro-4-(2-ciclohexanacriloil)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 3$ -cloro-4-(2-ciclohexanacriloil)-fenoxi-7-acético. 4-(2-metilenbutiril)-1-naftol, se convierte en ácido  $\angle 4$ -(2-metilenbutiril)-1-naftoxi-7-acético. 2,3-dimetil-4-

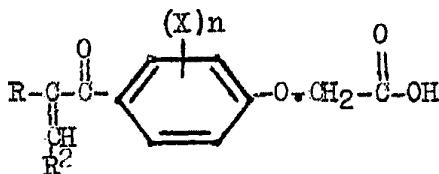
15 (2-metilenbutiril)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 2,3$ -dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético. 2-metil-3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol, se convierte en ácido  $\angle 2$ -metil-3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético.

20 Cada uno de los citados cuerpos reaccionantes acilfenólicos y acilnaftólicos no saturados pueden obtenerse a partir de sus respectivos fenoles no acilados siguiendo en lo esencial el procedimiento descrito en las fases A a la D del ejemplo 1, o en las fases A a la C del ejemplo 3.

N O T A

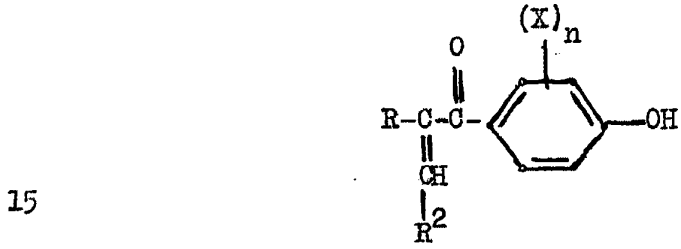
Se reivindica como objeto de esta patente:

25 1.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

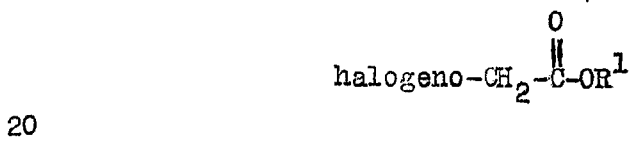




donde R se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y poliha-  
 5 lolevialquilo; R<sup>2</sup> se toma del grupo compuesto de hidrógeno y levialquilo; X se elige del grupo constituido por hidró-  
 geno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo y trihalometilo, y dos de los radicales X de dos átomos contiguos de carbo-  
 no forman una cadena hidrocarbónica que representa un mien-  
 bro elegido del grupo compuesto por trimetileno, tetrametile-  
 10 no y 1,3-butadienileno; y n es un número entero menor de 3; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula

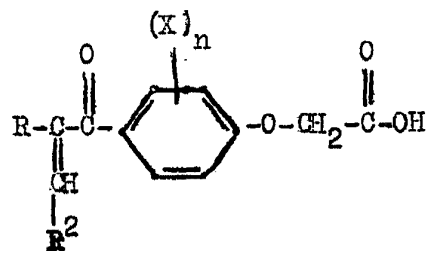


con un derivado de ácido acético de fórmula



donde R, R<sup>2</sup>, X y n son como se ha definido, y R<sup>1</sup> es un mien-  
 bro del grupo formado por hidrógeno, hidrocarbilo, un catión  
 metálico y un catión de amonio cuaternario, en presencia de  
 una base; y, cuando R<sup>1</sup> denota hidrocarbilo, la hidrólisis  
 25 del ester resultante para obtener el respectivo ácido car-  
 boxílico.

2.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoí-  
 cos, y especialmente un compuesto de fórmula

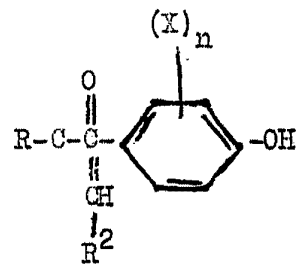


303

5        donde R se elige del grupo integrado por hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y polihalolevialquilo; R<sup>2</sup> se toma del grupo compuesto por hidrógeno y levialquilo; X se elige del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo y trihalometilo, y dos de los radicales X de átomos de carbono adyacentes se juntan para formar una cadena hidrocarbónica que representa un miembro elegido del grupo formado por trimetileno, tetrametileno y 1,3-butadienileno; y n es un número entero menor de 3; el cual comprende la reacción de un fenol

10

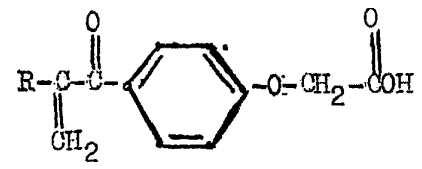
15        de fórmula



20

donde R, R<sup>2</sup>, X y n son como se ha definido, con un éster de ácido diazoacético, y la hidrólisis del éster resultante para obtener el respectivo ácido carboxílico.

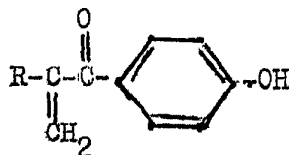
25        3.- Procedimiento para preparar acidos arilaxialcanoicos y especialmente un compuesto de fórmula



22 AGO. 

32

donde R es levialquilo; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula.

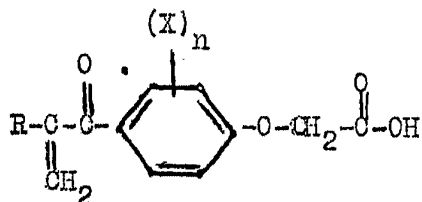


5

donde R es como ya queda definido, con un ácido 2-haloacético, en presencia de una base.

4.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

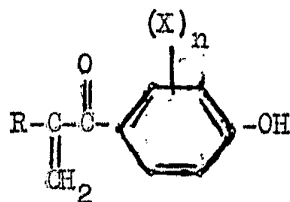
10



15

donde R es levialquilo, X es halogeno, y n es un número entero menor de 3; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula

20



25

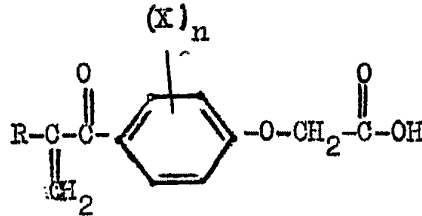
donde R, X y n son como queda dicho, con un éster hidrocarbílico de ácido 2-haloacético, en presencia de una base, y la hidrólisis del éster resultante para obtener el respectivo ácido carboxílico.

5.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

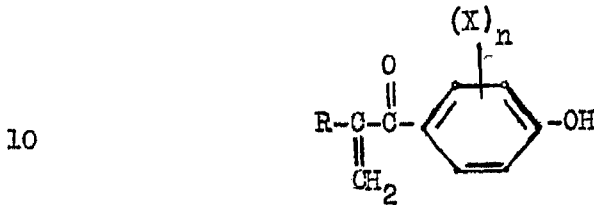


22

303682

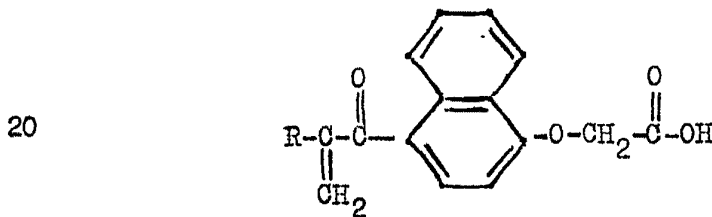


5        donde R y X representan levialquillos, y n es un número entero menor de 3; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula

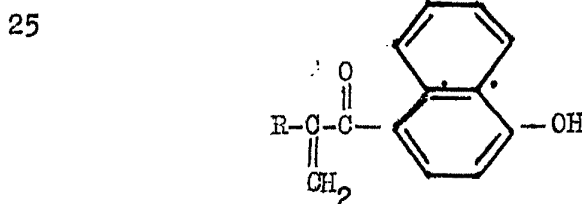


donde R, X y n son como queda definido, con un éster hidrocarbílico de ácido 2-haloacético, y la hidrólisis del éster resultante al respectivo ácido carboxílico.

15        6.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanóicos, y especialmente un compuesto de fórmula



donde R es levialquillo, y n es un número entero menor de 3 el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula

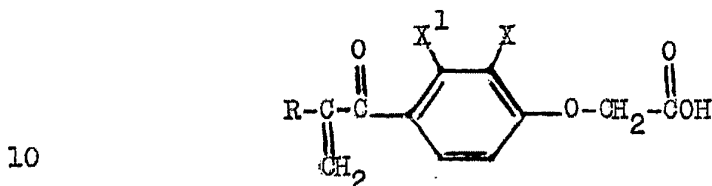




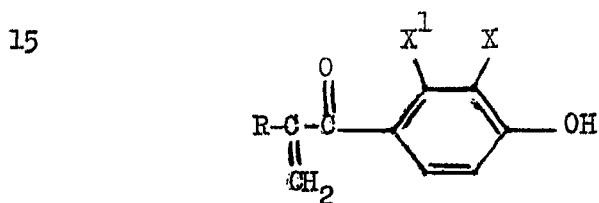
3.3682

donde R es como ya se ha definido, con un éster hidrocarbílico de ácido 2-haloacético, en presencia de una base, y la hidrólisis del éster resultante al respectivo ácido carboxílico.

5 7.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

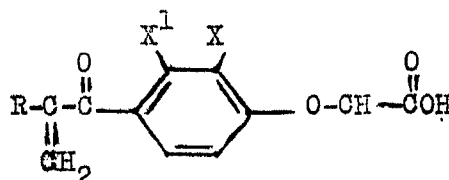


donde R y X son como ya se ha definido, y X<sup>1</sup> es halógeno; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula



20 donde R, X y X<sup>1</sup> son como queda definido, con un éster hidrocarbílico de ácido 2-haloacético, en presencia de una base, y la hidrólisis del éster resultante al respectivo ácido carboxílico.

25 8.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula



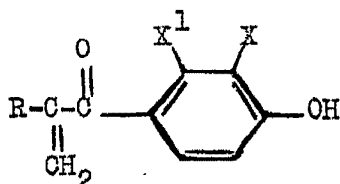
22 AGO 1940



303682

donde R y X<sup>1</sup> son levialquilos, y X es halógeno; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula

5

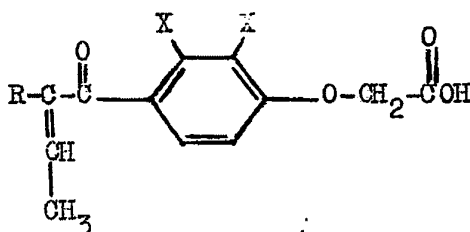


10

donde R, X y X<sup>1</sup> son como ya se ha definido, con un éster hidrocarbólico de un ácido 2-haloacético, en presencia de una base, y la hidrólisis del éster resultante al respectivo ácido carboxílico.

9.- Procedimiento para preparar acidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

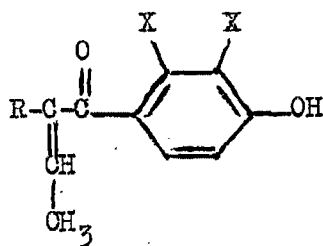
15



20

donde R es levialquilo y X es halógeno; el cual comprende la reacción de un fenol de fórmula

25



donde R y X son como queda definido, con un éster hidrocarbólico de ácido 2-haloacético, en presencia de una base, y



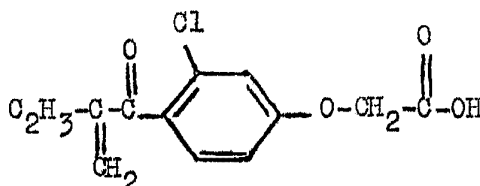
303682

22 AGO. 1964

la hidrólisis del éster resultante al respectivo ácido carboxílico.

10.- Procedimiento para preparar ácidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

5

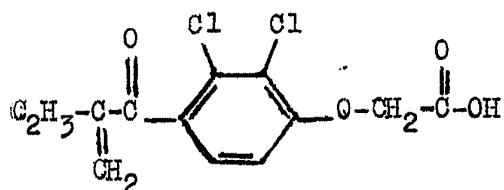


10

el cual comprende la reacción de 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol con cloroacetato sódico, en presencia de hidróxido sódico.

11.- Procedimiento para preparar ácidos ariloxialcanoicos, y especialmente un compuesto de fórmula

15



20

el cual comprende la reacción de 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol con bromoacetato de etilo, en presencia de etóxido sódico, seguida de hidrólisis del 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi/acetato de etilo resultante al ácido correspondiente.

25

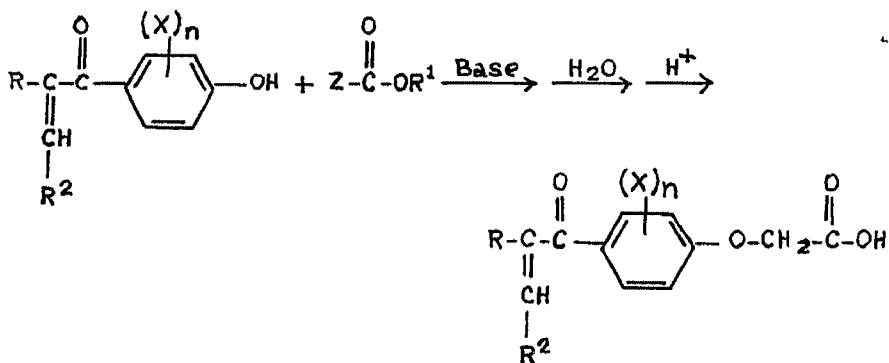
12.- Procedimiento para preparar ácidos ariloxialcanoicos.

Esta memoria consta de veinticinco páginas escritas por una sola cara.

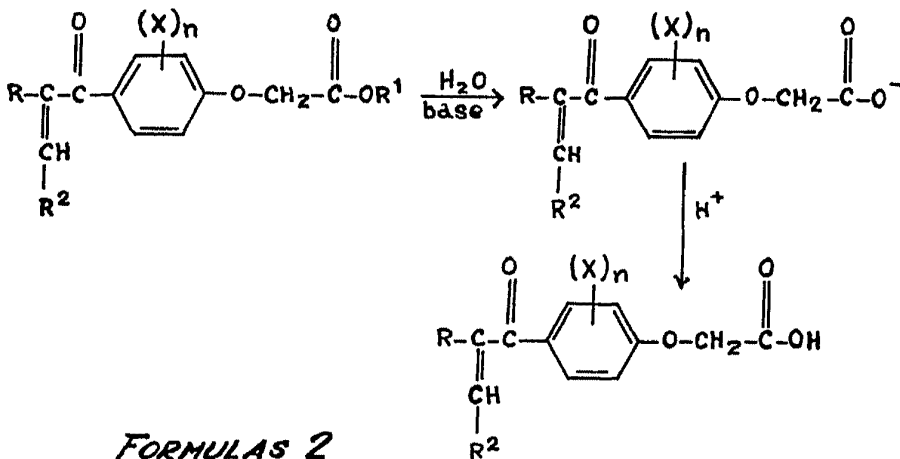
BARCELONA, 22 de agosto de 1964

P. A.

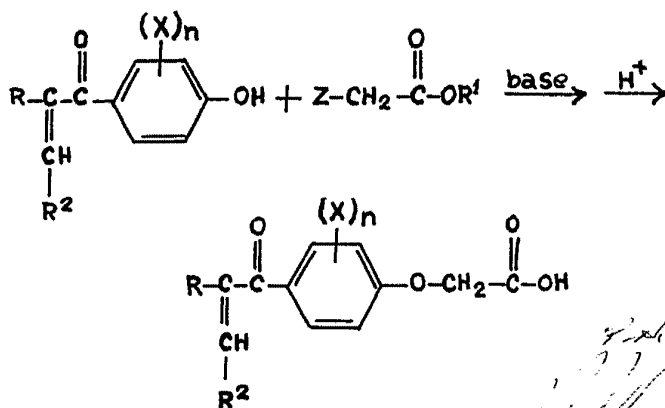
8701



FORMULAS 1

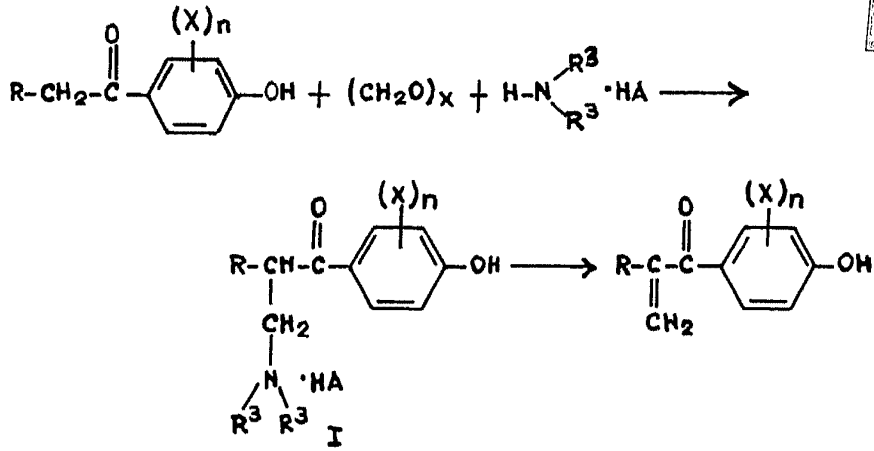


FORMULAS 2

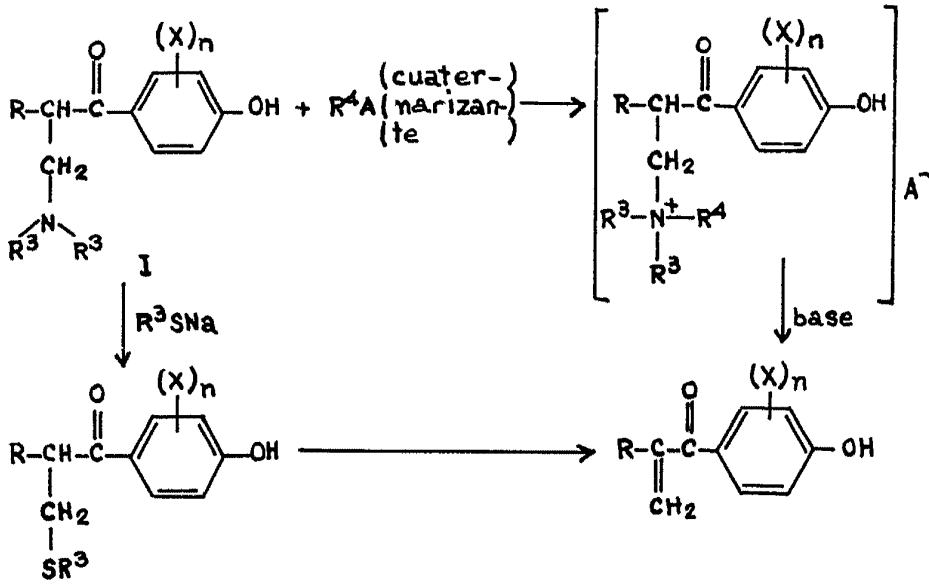


FORMULAS 3

*[Handwritten scribbles and lines]*



FORMULAS 4



FORMULAS 5

*[Handwritten scribbles and signatures]*