

CLM



306158

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 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY (New Jersey, E. U.),

por:

"Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituidos por el método de Grignard".

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 método para preparar ácidos [(2-Metilenacil)-fenoxi]-acéticos, com--

306158-3-



5 -CO₂R, -CON(R¹)₂ y -CN, donde R es un grupo hidrocarbilo -
(o sea un radical orgánico monovalente compuesto solo de -
carbono e hidrógeno), por ejemplo, levialquilo, levialque-
nilo, como alilo, etc.; arilo, como fenilo, tolilo, etc.;
o aralquilo, como bencilo, feniletilo, etc.; y R¹ se elige
del grupo compuesto por hidrógeno o levialquilo, y, en --
unión de otro radical R¹ y del átomo de nitrógeno al que -
ambos están ligados, pueden formar un radical heterocíclico
del grupo integrado por l-pirrolidinilo, piperidino y -
10 morfolino;

R² es un miembro del grupo consistente en hidró-
geno y alquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, -
butilo, etc.;

15 R³ representa los mismos radicales u otros dife-
rentes, tomados del grupo que forman hidrógeno, halógenos
como cloro, flúor, etc.; levialquilo, como metilo, etilo,
propilo, butilo, esopropilo, etc.; levialcoxilos, como me-
toxilo, etoxilo, propoxilo, etc., y trifluorometilo; y jun-
tos dos radicales R³ en átomos adyacentes del núcleo bencé-
20 nico, pueden unirse para formar una cadena 1,-3-butadieni-
lénica (o sea -CH=CH-CH=CH-); y m es un número entero con
valor de 1 a 4.

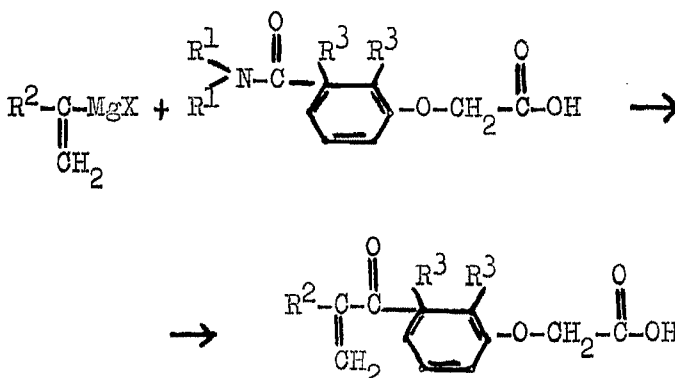
Los compuestos haluro de vinilmagnesio y vinil -
litio (A), empleados como cuerpos reaccionantes en el pro-
25 cedimiento, son conocidos, y se pueden preparar por varios
métodos. Uno de ellos consiste en la reacción de un haluro
de vinilo adecuado con magnesio en tetrahidrofurano, o --
bien con litio, para preparar el correspondiente haluro de
vinilmagnesio o el vinil-litio, respectivamente (Braude, -
30 J.Chem.Society, 1956, 3333-3337; Ramsden. J.Organ.Chemis-
try, 1957, 22:1602).



Los cuerpos reaccionantes ácidos fenoxiacéticos (B) se preparan por métodos corrientes, que conocen bien los iniciados en la materia. Esos materiales de partida - se sintetizan, por ejemplo, convirtiendo un ácido benzoico hidroxisustituido en su correspondiente amida, nitrilo o éster, por procedimientos conocidos, y haciendo reaccionar el derivado resultante con ácido 2-haloacético en una solución acuosa o alcohólica, para producir el correspondiente ácido fenoxiacético sustituido en el núcleo. Los ácidos benzoicos hidroxisustituídos reaccionantes, por su parte, se sintetizan a partir de compuestos conocidos, mediante reacción de un fenol con ácido cianhídrico anhidro en presencia de cloruro de hidrógeno y cloruro de aluminio. Con preferencia, se añade cloruro de hidrógeno gaseoso a una solución en benceno del fenol, ácido cianhídrico y cloruro de aluminio, hacia -10°C . La mezcla se calienta luego ligeramente, se destila, se extrae el residuo con éter, y el extracto etéreo se trata con una solución saturada de bisulfito sódico, para obtener un compuesto de adición bisulfitado, el cual se trata luego con ácido clorhídrico para liberar el 4-hidroxibenzaldehído apropiado, sustituido o no en el núcleo. El compuesto así obtenido se oxida luego para formar el ácido benzoico hidroxisustituido que interesa, tratando para ello el citado 4-hidroxibenzaldehído con trióxido de cromo, en presencia de una mezcla de acetona, agua y ácido sulfúrico. Este método es muy adecuado para preparar los ácidos fenoxiacéticos carbamoyl-, ciano- o alcoxicarbomilsustituídos (B), pero un experto en la materia puede apreciar que sirve también cualquier otro método capaz de conducir al mismo resultado.



Según una modalidad preferida del invento, puede prepararse un ácido [(2-metilenoalcanoil)-fenoxi]-acético - opcionalmente sustituido en el núcleo de benceno por va-
 rios radicales, haciendo reaccionar un haluro de vinilmagnesio con un ácido (carbamoilfenoxi)-acético. La siguiente ecuación ilustra el procedimiento:



donde R² es un miembro del grupo formado por hidrógeno y -
 levialquilo;

cada radical R³ es un miembro del grupo compues-
 to por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo, y -
 juntos dos radicales R³ ligados a átomos de carbono adya-
 centes del anillo de benceno, forman un enlace 1,3-butadi-
 enilénico;

X es halógeno; y R¹ es como ya se ha definido.

Aunque es posible emplear otros disolventes orgá-
 nicos inertes con buenos resultados, se ha comprobado que
 el tetrahidrofurano es particularmente adecuado cuando se
 emplea como reactivo en la síntesis un haluro vinilmagne-
 sio. En cambio, si el reactivo empleado es un compuesto de
 vinil-litio, se ha visto que son muy buenos disolventes --
 tanto éter como tetrahidrofurano.

Las temperaturas adecuadas de reacción para el -
 procedimiento dependen en gran parte del reaccionante par-



5 ticular empleado; pero la temperatura suele variarse para
obtener la necesaria velocidad de reaccion. En general, -
los haluros de vinilmagnesio y los compuestos de litio --
reaccionan exotermicamente en solucion, y generalmente se
necesita regular el ritmo de la reaccion utilizando refri-
gerantes, por ejemplo, sumergiendo el recipiente en un ba-
10 ño de hielo. Sin embargo, se ha comprobado que sirven tem-
peraturas del orden de -10° a 20°C para obtener rendimien-
tos máximos de síntesis que utilicen los haluros de magne-
sio.

La reaccion inicial del haluro de vinilmagnesio
o del vinillitio (A) con el ácido carbamoil-, ciano- o -
alcoxicarbonilfenoxiacético (B), según el presente proce-
dimiento, se conduce en presencia de no menos de 2 equiva-
15 lentes molares del primer reactivo, y da un intermediario
organometálico que ha de convertirse después en el ácido
[(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-acético buscado, por hidróli-
sis. Esta conversión hidrolítica del producto intermedio
en el buscado se consigue facilmente por cualquiera de --
20 los métodos usuales. Uno de ellos, que parece ser particu-
larmente apropiado, por ejemplo, consiste en tratar el --
producto organometálico intermedio formado con una solu-
ción acuosa saturada de cloruro amónico. Pero un experto
en la materia comprenderá que, si bien es preferible em-
25 plear en la fase de hidrólisis una solución de cloruro --
amónico, dan resultados similares otros agentes hidrolíti-
cos igualmente notorios. Sin embargo, cuando el cuerpo --
reaccionante empleado en el procedimiento es un ácido fe-
noxiacético cianosustituido, el producto formado por hi-
30 drólisis del intermediario organometálico es una cetimina
que requiere otra hidrólisis en presencia de ácido inorgá-
nico.

306158



- 7 -
Este invento se refiere tambien a la preparaci3n

de sales de los mencionados 6cidos [4-(2-metilenacil)-feno
xi]-ac6ticos, por reacci3n de los mismos con una base que

5 tenga un cati3n no t3xico farmacol3gicamente aceptable. En
general, se considera incluida en la finalidad del invento
cualquier base que forme una sal con un 6cido carboxilico,

10 y cuyas propiedades farmacol3gicas no produzcan un efecto
fisiol3gico adverso al ingerirla el organismo. Son bases -
adecuadas, por ejemplo, los hidr3xidos, carbonatos, etc. -

de metales alcalinos y alcalinot6rreos; amoniaco, aminas -
15 primarias, secundarias y terciarias, como monoalquilaminas
dialquilaminas y trialquilaminas; aminas heterociclicas ni
trogenadas, como piperidina, etc.. Las sales 6cidas de adi
ci3n as3 producidas son el equivalente funcional de los --

respectivos 6cidos fenoxiac6ticos, y los entendidos en la
15 materia comprender6n que, dentro del margen de utilidad de
estos 6cidos en terapeutica, la variedad de las sales 6ci
das de adici3n que comprende este invento s3lo est6 limita

20 da por la condici3n de que las bases empleadas para formar
las sean at3xicas y farmacol3gicamente aceptables.

Ilustran el procedimiento los siguientes ejem- -
plos:

EJEMPLO 1^o. Cloruro de 2-propenilmagnesio.

25 Se pone magnesio (6,0 g, 0,25 mol) en un matraz
provisto de condensador refrigerado con hielo seco y aceto
na, embudo cuentagotas, tubo de admisi3n de nitr3geno y --
agitador. Despu6s de ba1ar el aparato con nitr3geno, y - -
mientras se mantiene una corriente pausada de 6ste, la - -
reacci3n se realiza como sigue:

30 Se disuelve 2-cloropropeno (19,0 g, 0,25 mol) en
tetrahidrofurano (100 ml), y se a1adan al magnesio del -

matraz 5ml de esta solución y 0,5 ml de bromuro de etilo. Iniciada la reacción, se agrega el resto de la solución de 2-cloropropeno, de modo que la temperatura se mantenga a unos 50°C. Cuando termina la adición, se calienta la mezcla 3/4 de hora a 50°C, y se enfría a 0-10°C. Así se obtiene una solución de cloruro de 2-propenilmagnesio.

EJEMPLO 2º. Acido [2-(2-metilenpropionil)-fenoxi]-acético.

Se añade ácido [(2-dimetilcarbamoil)-fenoxi]-acético (18,0 g, 0,08 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la solución de cloruro de 2-propenilmagnesio obtenida en el ejemplo 1º, agitando con rapidez adecuada para mantener la temperatura a 0-10°C. Se agita la mezcla una hora más, y se vierte luego en 200 ml de solución saturada de cloruro amónico, agitando y enfriando. Se retira la capa de tetrahidrofurano, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora el disolvente. El producto obtenido es ácido [2-(2-metilenpropionil)-fenoxi]-acético.

EJEMPLO 3º. Acido [4-(2-metilenpropionil)-fenoxi]-acético.

A la solución de cloruro de 2-propenilmagnesio obtenida en el ejemplo 1º, se añade ácido 4-cianofenoxiacético, agitando, mientras se mantiene la temperatura a 0-10°C. Se agita la mezcla durante una hora, y se vierte luego en 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico, refrigerada, agitando. Se retira la capa tetrahidrofuránica, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora el tetrahidrofurano remanente. El compuesto obtenido al eliminar el disolvente es ácido [4-(1-imino-2-metilenpropil)-fenoxi]-acético, que se disuelve en ácido clorhídrico 6n y se calienta en un baño de vapor. Se separa ácido [4-(2-metilenpropionil)-fenoxi]-acético, p.fus. 124-126°C.

- 9 306158



Sustituyendo el ácido [(2-carbamoyl)-fenoxi]-acético y el cloruro de 2-propenilmagnesio del ejemplo 2º por el ácido fenoxiacético y el haluro de vinilmagnesio adecuados, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se preparan los correspondientes compuestos de ácido [(2-metilencanoyl)-fenoxi]-acéticos. Las siguientes ecuaciones y la tabla anexa exponen la reacción descrita en el ejemplo anterior, e indican los materiales de partida y los productos finales resultantes.

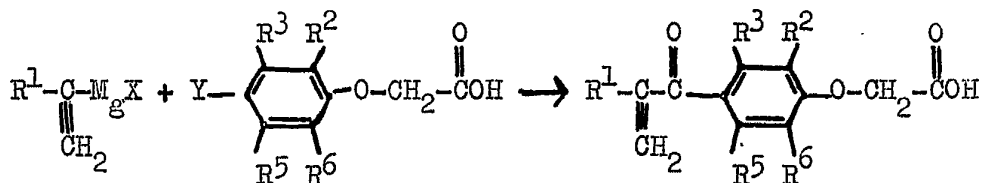


Tabla I

Ej.	R ¹	X	Y	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	p.f. C.
4	-C ₂ H ₅	Cl	-CN	H	Cl	H	H	109-111
			O					
5	-C ₂ H ₅	Cl	-C-N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	Cl	H	H	121-122
6	-C ₂ H ₅	Br	-CN	CH ₃	CH ₃	H	H	835-845
7	-C ₂ H ₅	Cl	-CN	-CH=CH-	-CH=CH-	H	H	106-109
8	-C ₂ H ₅	Br	-CO ₂ C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	H	H	89-91
9	-C ₂ H ₅	Cl	-CON(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	H	H	113-114
10	-C ₂ H ₅	Cl	-CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	76.6-77.6

10 Debe entenderse que este invento no se limita a los ejemplos concretos enunciados. Estos son simplemente ilustrativos, y el procedimiento explicado puede aplicarse en realidad a todos los compuestos de ácido fenoxiacético sustituido, haluro de vinilmagnesio y vinil-litio que entran en el marco del invento aquí reseñado.

15

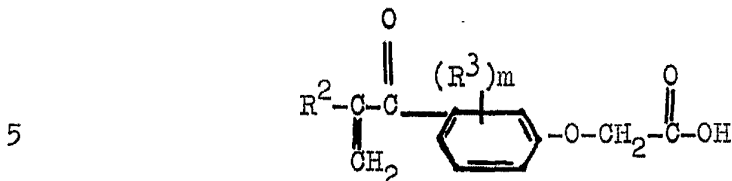


306158

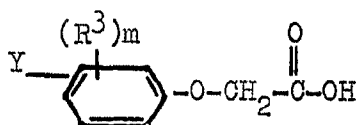
N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituídos por el método de Grignard, y especialmente un compuesto de fórmula



10 donde R² es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo; R³ es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo y trifluorometilo, y juntos dos radicales R³ ligados a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, forman un enlace 1,3-butadienilénico; y m es un número entero con valor de 1-4; el cual comprende la reacción de un ácido fenoxiacético de fórmula



15 donde Y es un miembro del grupo formado por -CO₂R, -CON(R¹)₂ y -CN, donde R representa hidrocarburo (hidrocarbilo), R¹ es un miembro o del grupo compuesto por hidrógeno y levialquilo, y, unidos los dos radicales R¹ al átomo de nitrógeno al que están ligados, forman un radical heterocíclico escogido del grupo que comprende 1-pirrolidinilo, piperidino y morfolino; y R³ y m son como ya ha dicho, con un compuesto de fórmula R²-C-M, donde R² se elige del grupo constituido

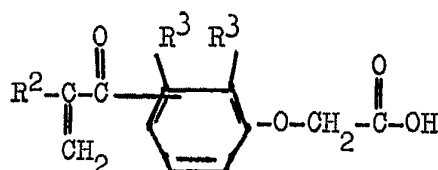
20

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{R}^2-\text{C}-\text{M} \\
 \parallel \\
 \text{CH}_2
 \end{array}$$

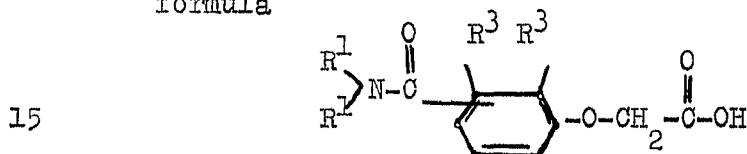


por hidrógeno y alquilo, y M se escoge entre haluro de magnesio y litio; y la hidrólisis del producto intermedio resultante, para obtener el que interesa.

2) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituídos por el método de Grignard, y especialmente un compuesto de fórmula



donde R^2 se elige del grupo formado por hidrógeno y levialquilo, y R^3 se elige del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo y levialcoxilo, y reunidos los dos radicales R^3 ligados a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, forman un enlace 1,3-butadienilénico; el cual comprende la reacción de un ácido fenoxiacético de fórmula



donde R^1 se elige entre hidrógeno y levialquilo, y dos radicales R^1 unidos con el átomo de nitrógeno al que van ligados componen un radical heterocíclico elegido entre 1-pirolidinilo, piperidino y morfolino; y R^3 es como queda dicho antes, con un compuesto de fórmula $\text{R}^2-\text{C}-\text{MgX}$, donde R^2

es como ya se dijo, y X es halógeno; y la hidrólisis del producto intermedio resultante para obtener el que se busca.

3) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituídos por el método de Grignard, y especial-



5 mente un ácido [2-(2-metilenpropionil)-fenoxil]-acético, -
el cual comprende la reacción de ácido [(2-dimetilcarbamo-
il)-fenoxi]-acético con cloruro de 2-propenilmagnesio, y -
la hidrólisis del producto intermedio resultante, para ob-
tener el que interesa.

10 4) Procedimiento para preparar ácidos carboxili-
cos acilsustituidos por el método de Grignard, y especial-
mente ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético,
el cual comprende la reacción de ácido (3-cloro-4-cianofe-
noxi)-acético con cloruro de 1-etilvinilmagnesio, y la hi-
drólisis del producto resultante, para obtener el que inte-
resa.

15 5) Procedimiento para preparar ácidos carboxili-
cos acilsustituidos por el método de Grignard, y especial-
mente ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acé-
tico, el cual comprende la reacción de ácido (2,3-dicloro-
4-dietilcarbamoilfenoxi)-acético con cloruro de 1-etilvi--
nilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto intermedio re--
sultante, para obtener el producto buscado.

20 6) Procedimiento para preparar ácidos carboxili-
cos acilsustituidos por el método de Grignard, y especial-
mente ácido [2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acé-
tico, el cual comprende la reacción de ácido (2,3-dimetil-
4-cianofenoxi)-acético con bromuro de 1-etilvinilmagnesio,
25 y la hidrólisis del compuesto intermedio resultante, para
obtener el producto buscado.

7) Procedimiento para preparar ácidos carboxili-
cos acilsustituidos por el método de Grignard, y especial-
mente ácido [4-(2-metilenbutiril)-1-naftiloxi]-acético, el

- 13 306158



cual comprende la reacción de ácido (4-ciano-1-naftiloxi)-acético con cloruro de 1-etilvinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto intermedio resultante, para obtener el producto que interesa.

5 8) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituidos por el método de Grignard, y especialmente ácido [2-cloro-3-metil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de ácido [2-cloro-3-metil-4-(etoxicarbonil)-fenoxi]-acético con bromuro de 1-etilvinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto intermedio resultante, para obtener el producto buscado.

10 9) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituidos por el método de Grignard, y especialmente ácido [2-metil-3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de ácido [2-metil-3-cloro-4-(dimetilcarbamoil)-fenoxi]-acético con cloruro de 1-etilvinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto intermedio resultante, para obtener el producto buscado.

15 10) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituidos por el método de Grignard, y especialmente ácido [3,5-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de ácido [3,5-dimetil-4-(metoxicarbonil)-fenoxi]-acético con cloruro de 1-etilvinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto intermedio resultante, para obtener el producto que interesa.

20 11) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituidos por el método de Grignard, y especialmente ácido [4-(2-metilenpropionil)-fenoxi]-acético, el --



306953

cual comprende la reacción de ácido 4-cianofenoxiacético con cloruro de 2-propenilmagnesio, y la hidrólisis del -- compuesto intermedio resultante, para obtener el producto deseado.

- 5 12) Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos acilsustituídos por el método de Grignard.

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

BARCELONA, 2 NOV. 1964

P.A.