



306727

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 -- domicilia-
da en NEW JERSEY-RAHWAY, 126 East Lincoln Avenue.

por :

"Procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos por oxi-
dación".

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

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

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar
ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-alcanoicos mediante oxidación
de ciertos compuestos orgánicos a sus ácidos carboxílicos respec-
tivos. Estos ácidos son diuréticos muy potentes, y se caracteri-
zan por la propiedad de producir la excreción de grandes cantida-

306727 125



5 exentos de grupos fácilmente oxidables, pues la presencia de una fracción oxidable distinta de Z en los cuerpos reaccionantes designados por A provocaría una reacción competitiva que estorbaría la formación del ácido fenoxiacético buscado. Por ello, los radicales R, R¹ y X son fracciones relativamente inertes en las condiciones de reacción, y no experimentan ningún cambio químico al convertirse el cuerpo reaccionante A en su producto correspondiente.

10 En general, cualquier reactivo capaz de oxidar el cuerpo reaccionante A a su respectivo ácido puede emplearse como oxidante en el procedimiento. Son reactivos adecuados, por ejemplo, permanganato potásico, trióxido de cromo (ácido crómico, anhídrido crómico), hipobromito sódico, ácido nítrico, peróxido de hidrógeno y óxido argéntico acuoso. Se apreciará que la elección de un oxidante apropiado debe hacerse en atención al grupo funcional concreto que haya de oxidarse, ya que ciertos grupos se oxidan mucho más fácilmente que otros. Cuando Z, en el cuerpo reaccionante A, representa el grupo $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$, por ejemplo, se prefiere un oxidante selectivo, como hipobromito sódico en solución básica, mientras que pueden emplearse trióxido de cromo o permanganato potásico en soluciones ácidas, con resultados particularmente buenos, cuando el grupo oxidable es una olefina, acetileno, carbinol, 1,2-diol, aldehído o acetal.

15

20

25 La reacción se lleva a cabo en cualquier diluyente inerte a los cuerpos reaccionantes empleados. Han resultado ser particularmente adecuados en el presente procedimiento cloroformo, benceno, acetona y dioxano, aunque los expertos en la materia comprenderán que es posible emplear con resultados igualmente buenos cualquier disolvente orgánico inerte de una gran variedad de ellos.

30 La elección de una temperatura de reacción adecuada depende en gran parte de la reactividad del compuesto que haya de oxidarse y del oxidante empleado. Cuando el cuerpo reaccionante se

306727



5 oxide con facilidad, y el oxidante empleado sea relativamente enérgico, pueden emplearse temperaturas bajas, del orden de 0°C, con buenos resultados, mientras que convienen temperaturas de hasta 70°C cuando el reactivo sea un oxidante menos enérgico y el cuerpo reaccionante resista más a la oxidación.

 Los productos preparados por el presente procedimiento son sólidos, y, si se quiere, pueden purificarse por recristalización en un disolvente adecuado. Sirven muy bien para el caso benceno solo o mezclado con otros hidrocarburos.

10 Los cuerpos reaccionantes empleados en el procedimiento se preparan de distintos modos. La olefina ilustrada, por ejemplo, en la fórmula plana A, donde Z representa el grupo $-\text{CH}=\overset{\text{R}^2}{\text{C}}-\text{R}^2$, se prepara por reacción de un 4-a lcanoilfenol con formaldehído o paraformaldehído, en presencia de un halohidrato de amina secundaria, por ejemplo, halohidrato de dimetilamina, a fin de obtener el correspondiente 4-(2-dimetilaminometilalcanoil)-fenol; la amina de Mannich así obtenida se desamina, para preparar el correspondiente 4-(2-metilenalcanoil)-fenol, y éste último se eterifica con un haluro de alqueno, por ejemplo, un haluro de alilo, para producir el 4-(2-metilenalcanoil)-aliloxibenceno buscado. Ilustran este método de síntesis las ecuaciones de las Fórmulas 3, donde el haluro de alqueno empleado es un haluro de alilo y donde R, R², X y m son como antes se han definido, y $\text{H}-\text{N}\begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ representa una amina secundaria, por ejemplo, dimetilamina, morfolina, piperidina, etc.

15 Sustituyendo por un haluro de propargilo (por ejemplo, R²-C≡C-CH₂-halógeno) el haluro de alilo en la última fase de la ecuación precedente, se obtiene el respectivo éter acetilénico. Otras olefinas y acetilenos halogenados pueden emplearse también en la reacción para producir los éteres olefínicos y acetilénicos que interesan.

20

25

30

306727



Los carbinoles reaccionantes en este procedimiento, ilustrados en la fórmula plana A, donde Z representa el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, se preparan mediante reacción de un 4-alcanoilfenol con una alquilenhalohidrina, para preparar el correspondiente derivado de 4-alcanoilfenoxialcanol, seguida de reacción de este alcohol con formaldehído o paraformaldehído y un halohidrato de amina secundaria, para producir el correspondiente 4-(2-secundamino-metilalcanoilfenoxi)-alcanol, y desaminación del alcohol aminosustituido a su derivado de 2-4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi-alcanol. Ilustran la reacción las ecuaciones de las Fórmulas 4, en las que la halohidrina empleada es etilenhalohidrina; donde R, X, $\text{H}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ y \underline{m} son como ya se ha definido, HA representa un halohidrato, y \underline{w} el entero 1 o un número mayor. La oxidación suave del 4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi-etanol, por ejemplo, con trióxido de cromo, produce el acetaldehído derivado que corresponde a la fórmula A, donde Z representa el grupo $-\text{CHO}$. Otro método particularmente ventajoso de convertir el carbinol en su correspondiente aldehído consiste en tratar el carbinol con dicitclohexilcarbodiimida en sulfóxido de dimetilo, en presencia de ácido fosfórico o de una sal de piridina (Pfitzner y Moffat, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85:3027).

Para preparar los 2-alquiliden-homólogos de los 4-2-metilenalcanoil)-fenoxi-alcoholes descritos anteriormente, por ejemplo, sus 4-(2-etiliden)- y 4-(2-propiliden)-homólogos, hay que emplear un procedimiento distinto del descrito en el párrafo anterior. Este consiste en hacer reaccionar primero un haluro de alcanoilo de cadena ramificada apropiada, por ejemplo, cloruro de 2-etilbutirilo, bromuro de 2-propilbutirilo, etc., con un éter fenólico, por ejemplo, un anisol, para producir el correspondiente éter alcanoilfenólico; este compuesto se deseterifica a su correspondiente fenol, y se hace reaccionar con una alquilenhalohidrina, para producir el (4-alcanoilfenoxi)-alcanol apropiado; luego se halogena el (4-alca-

- 7 -
306727



1001

noilfenoxi)-alcanol, para obtener el [4-(2-haloalcanoil)-fenoxi]
-alcanol correspondiente, que se deshidrohalogena para producir
el ácido [4-(2-alquilidenalcanoil)-fenoxi]-alcanoico apropiado.
Ilustran la síntesis las ecuaciones de las Fórmulas 5, donde R, X
5 y m son como ya se ha definido; R¹ representa levialquilo; X¹ es
halógeno, el éter fenólico está representado por un anisol, y la
alquilenhalohidrina reaccionante se designa por etilenclorohidrina.

Los acetales reaccionantes del procedimiento, es decir,
donde Z en la fórmula A representa el grupo -CH(OR²)₂, en el que
10 R² es alquilo, se preparan por reacción de un 4-alcanoilfenol con
un omega-haloacetal, para producir un acetal de la Fórmula 6, don-
de R, R², X, m y n son como antes se ha definido. El acetal se
trata luego con formaldehído o paraformaldehído y una sal ácida de
adición de una amina secundaria, y la amina de Mannich así produ-
cida se desamina al dialquilacetal de [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]
15 -acetaldehído buscado, por reacción del citado compuesto de Mannich
con una base débil, por ejemplo, bicarbonato sódico.

Cuando el cuerpo reaccionante A es una cetona, o sea cuan-
do Z representa el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{-C-CH}_3 \end{matrix}$, el material de partida se prepara
20 mediante reacción de un 4-(2-metilenalcanoil)fenol con una omega-
haloalquilmetilcetona, según la ecuación de las Fórmulas 7, donde
R, R¹, X, m y n son como ya se ha definido. El 4-(2-metilenalca-
noil)-fenol empleado como material de partida en la reacción ante-
rior se puede preparar de diversos modos. Según uno de ellos, el
25 grupo metileno se introduce en la posición 2 de la cadena alcanói-
lica por un procedimiento en dos tiempos, que comprende la reacción
de formaldehído y la sal ácida de adición de una amina secundaria
con un 4-alcanoilfenol. La sal de amina de Mannich así formada se
trata con una base débil, como bicarbonato sódico, calentando o no,
30 para obtener el acil derivado insaturado que interesa. Alternati-
vamente, en lugar de convertir directamente la sal de Mannich en el

306727



5 acilcompuesto no saturado, puede tratarse primero con un haluro o sulfato de alquilo, para obtener la correspondiente sal de amonio cuaternaria. Esta se convierte luego en el acilcompuesto insaturado que se busca, por tratamiento con una solución acuosa de una base débil, por ejemplo, bicarbonato sódico. Los 4-alcanoilfenoles empleados como precursores al preparar los 4-(2-metilenalcanoil)-fenoles se obtienen por su parte haciendo reaccionar un éter fenólico con un haluro de alcanoilo apropiado, para producir el correspondiente éter fenólico alcanoilsustituido. El éter se deseterifica luego por métodos corrientes, para preparar el alcanoilfenol respectivo.

10 Cuando el radical Z en la fórmula plana A anterior representa un grupo 1,2-dihidroxi alquilo (por ejemplo, 1,2-dihidroxi etilo), el material de partida es un 4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi-1, 2-alcandiol (por ejemplo, un 3-[4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-1, 2-propandiol, que se prepara de modo conveniente haciendo reaccionar un omega-halo-1,2-alcandiol (por ejemplo, gliceril-a-monocloro-15 hidrina) con un 4-alcanoilfenol, para producir el correspondiente omega-(4-alcanoilfenoxi)-1,2-alcandiol (por ejemplo, 3-(4-alcanoil fenoxi)-1,2-propandiol); el omega-(4-alcanoilfenoxi)-1,2-alcandiol se hace reaccionar seguidamente con formaldehido o paraformaldehido y una amina secundaria, como dimetilamina, para producir el correspondiente aminoderivado de Mannich, el cual se desamina al 3-(2-metilenalcanoil)-fenoxi-1,2-propandiol buscado. Sin embargo, se ha 25 visto que cuando el radical 2-alquilideno, en el cuerpo reaccionante A de la fórmula, es una fracción distinta de metileno, por ejemplo, cuando R¹ representa en la fórmula A una fracción levialquilo, y el radical -C_nH_{2n}-Z designa un grupo 1,2-propandiol, el cuerpo reaccionante 2-alquilideno se prepara con gran ventaja por un procedimiento de deshidrohalogenación que comprende ante todo halogenar el 3-[4-(2-alquilaalcanoil)-fenoxi]-1,2-propandiol a su corres- 30

306727



pondiente 2-haloderivado, y luego, deshidrohalogenar el haloderivado a su 3-[4-(2-alkilidenalcanoil)-fenoxi]-1,2-propandiol. El 3-4-(2-alkilalcanoil)-fenoxi -1,2-propandiol empleado como material de partida en la referida síntesis se prepara muy bien por reacción de un haluro de 2-alkilalcanoilo adecuado con un éter fenólico, por ejemplo, un anisol, para producir el correspondiente éter 4-(2-alkilalcanoil)-fenólico, seguida de deseterificación del citado éter a su fenol respectivo, y reacción del 4-(2-alkilalcanoil)-fenol así producido con una glicerol-a-monoclorohidrina, a fin de obtener el cuerpo reaccionante buscado.

Los siguientes ejemplos ilustran el método de preparar los ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-acéticos por el procedimiento del invento, y exponen también el modo de preparar los materiales de partida empleados como cuerpos reaccionantes en la síntesis reivindicada. Sin embargo, los ejemplos son meramente informativos, y cualquiera que tenga una experiencia corriente comprenderá que todos los productos comprendidos en el margen de la fórmula genérica B anterior se pueden preparar sustituyendo los materiales de partida citados en los ejemplos por otros apropiados.

EJEMPLO 1º. - Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. 3-Cloroanisol.

Un matraz de cuatro bocas y 3 lit. de capacidad se provee de agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y dos tubos cuentagotas graduados, y se carga con hidróxido sódico (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 suave durante toda la reacción. La temperatura inicial de ésta es de 55-60°C, y sube al final a 75-80°C.

Se carga un embudo cuentagotas con sulfato de metilo (652



ml, 880 g, 6,98 mol), y el otro con hidróxido sódico al 10 % (500 ml, 5 mol). Se añaden simultáneamente las dos soluciones a la mezcla de reacción, cuidando de que la mezcla resultante se mantenga alcalina durante toda la reacción. La adición dura $2\frac{1}{2}$ horas.

5 Despues de una hora más de reflujo, la mezcla se refrigera y se vierte en agua fría (2 litros). La fase orgánica de encima se separa en un embudo, y la fase acuosa se extracta tres veces con porciones de 400 ml de éter. Las fases etéreas y orgánica reunidas se desecan sobre sulfato sódico anhidro.

10 El éter se retira por destilación, y el residuo se fracciona a presión reducida, empleando un alambique con columna de 76 cm. Se recoge la fracción que hierve a $65-67^{\circ}\text{C}$ C y 7-8 mm ($78-80^{\circ}\text{C}/15$ mm, $81-83^{\circ}\text{C}/18-20$ mm). El rendimiento varía de 263 g (92%) a 281 g (99%) de 3-cloroanisol.

15 Fase B. 3-Cloro-4-butirilanol.

Un matraz de plástico de 2 litros se provee de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo con tubo desecador de cloruro cálcico, y un erlenmeyer acoplado mediante un tubo de Gooch. El aparato se seca en la estufa y se arma en caliente. El sistema se baña con nitrógeno seco, y se pone en el matraz éter de petróleo (750 ml) ("bencina" de p.eb. $30-60^{\circ}\text{C}$, previamente desecada por la noche sobre cloruro de aluminio anhidro). Se añaden m-cloroanisol (213,9 g, 1,5 mol) y cloruro de butirilo (191,8 g, 1,8 mol), y se pone el agitador en marcha. Se carga en el erlenmeyer cloruro de aluminio anhidro (200 g, 1,5 mol), y se añade en 30 minutos, poco a poco, a la mezcla en reacción.

25 La mezcla reaccionante cambia gradualmente de amarillo claro a anaranjado oscuro. Finalmente, comienza a separarse un aceite rojo. Terminada la adición, se sigue agitando dos horas más. Durante toda la reacción, se desprende vigorosamente cloruro de hidrógeno, y la temperatura no excede de 30°C .

30

- 11 306727



La mezcla en reacción comprende ahora dos capas. La superior, de bencina, se decanta y desecha; la viscosa inferior se vierte en una mezcla de hielo machacado (1 Kg.) y ácido clorhídrico concentrado (450 ml).

5 Una vez derretido el hielo, se separa el aceite de la fase acuosa, y ésta se extrae tres veces con porciones de 500 ml de éter. Los extractos orgánicos y etéreos reunidos se lavan, primero con 150 ml de ácido clorhídrico al 5 %, y luego con dos porciones de agua, y se desecan finalmente sobre sulfato sódico anhidro. El éter se elimina por destilación, y el residuo se evapora a presión reducida, empleando un alambique con columna de 76 cm.

10 Se recoge la fracción que hierve a 100-110°C/0,1 mm (122-138°C/1,5-2,9 mm), y da 298 g (94 %). El producto es una mezcla de 3-cloro-4-butilanisol y 2-butil-5-cloroanisol, a partes casi iguales. La separación en esta fase es difícil con técnicas usuales. Sin embargo, los correspondientes fenoles se separan con facilidad, y por eso se utiliza la mezcla en la fase siguiente.

15 Fase C. 2'-Cloro-4'-hidroxibutirofenosa.

Un matraz de plástico de 2 litros se equipa y arma como queda descrito para la reacción anterior. Se deseca n-heptano (1500 ml) durante la noche sobre cloruro de aluminio anhidro, y se lleva al recipiente de reacción, con la mezcla de 3-cloro-4-butilanisol y 2-butil-5-cloroanisol preparada en la fase B (298,6 g 1,4 mol). Se pone en marcha el agitador, y se añade en 15 minutos el cloruro de aluminio (373,4 g, 2,8 mol). La temperatura sube desde 20°C a 55°C.

25 La mezcla reaccionante se tiene tres horas a reflujo, empleando un baño de vapor como calentador. Se desprende vigorosamente cloruro de hidrógeno durante este periodo, y se separa un vidrio viscoso pardo. La agitación se hace más difícil, a medida que 30 la reacción avanza, y aún puede ser forzoso suspenderla. La mezcla

306727



reaccionante se enfría a temperatura ordinaria, y se separa por decantación la fase heptánica superior. El residuo se trata con una mezcla de hielo machacado (1 Kg.) y ácido clorhídrico concentrado (600 ml). (Se necesita agitar y rascar mucho para que se descomponga el complejo de aluminio).

La mezcla, que contiene un sólido amarillo, se extracta 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 secan sobre sulfato sódico anhidro. Se retira el éter por destilación, y se fracciona el residuo. La primera fracción, p. eb. 145°C/0,03 mm (155°C/0,2 mm), contiene 2'-hidroxi-4'-clorobutirofenosa, y la segunda, p. eb. 160-178°C/0,03 mm (155-175°C/0,2 mm) es 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona totalmente pura. El rendimiento es de 138 g de 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona, que se solidifica rápidamente al enfriar. La recristalización de este material en ciclohexano (unos dos litros) da un producto cristalino blanco, p.fus. 82,5-84°C. Una segunda recristalización cambia poco el punto de fusión.

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

Un matraz redondo de 250 ml se carga con 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona (73,2 g, 0,368 mol), paraformaldehído (14,4 g, 0,467 mol), clorhidrato de dimetilamina (40 g, 0,475 mol), alcohol etílico absoluto (70 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La solución se calienta a reflujo en condiciones anhidras durante tres horas, y luego se elimina el alcohol en vacío. El aceite remanente se agita con agua (120 ml) y éter (100 ml). El producto se separa de la fase acuosa al reposar. Después de recristalizar en agua, el producto, 3-cloro-4-(2-dimetilaminometilbutiril)-fenol, funde a 89-92°C.

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

La sal de Mannich de la fase D se disuelve en 120 ml de



solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se mantiene 24 horas a temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se extracta con éter. El éter se deseca sobre sulfato sódico, se destila el residuo, y da 16 g de 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol, que hierve a 173°C/0,04 mm, y funde a 47-49°C.

Fase F. 3-Cloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno.

Se disuelve sodio (0,92 g, 0,04 mol) en alcohol absoluto (50 ml), y la solución se añade a gotas, agitando, a otra hirviendo de 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol (8,4 g, 0,04 mol) y bromuro de alilo (6,05 g, 0,05 mol) en etanol absoluto (20 ml), en 2 $\frac{1}{2}$ horas. La mezcla permanece neutra durante la adición. Después de calentar media hora más, la mezcla se acidifica con unas gotas de ácido acético. El bromuro sódico precipitado se retira, y los disolventes se evaporan a 80-90°C. El residuo se disuelve en éter. La solución etérea se lava con otra de hidróxido sódico al 1 %, y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el éter, se destila el residuo, p. eb. 115-116°C/0,2 mm. El rendimiento es de 4,3 g de aceite movible incoloro, identificado como 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno.

Fase G. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Se disuelve 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno (11,5 g, 0,05 mol) en una mezcla de cloroformo (200 ml) y ácido acético (200 ml). La mezcla se calienta a 40°C de temperatura interna, y se añade lentamente, agitando y manteniendo la temperatura a 40°C, una solución de óxido de cromo (20 g) en una mezcla de agua (40 ml) y ácido acético (200 ml). Se separa un sólido negro. Después de añadir todo el óxido de cromo, y cuando la temperatura comienza a bajar, la mezcla se calienta veinte minutos en baño de agua a 50°C. Los disolventes se evaporan luego a presión reducida (15 mm) y 30-35°C. El residuo viscoso negro se diluye con agua, y



se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extracta con éter, y el extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico diluido, hasta aclararlo, y con agua hasta neutralidad. Seguidamente, la solución etérea se extracta con solución de bicarbonato sódico (250 ml en varias porciones). El extracto en bicarbonato se acidifica con ácido clorhídrico. El sólido separado se recoge por filtración, se seca, y se cristaliza en una mezcla de benceno-ciclohexano (5:7), para obtener ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 109-111°C.

10 EJEMPLO 2º. Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. 2,3-Dicloroanisol.

Un matraz redondo de cuatro bocas y 5 litros de capacidad se provee de agitador, condensador de reflujo y dos embudos cuenta gotas, y se añade 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 baño de vapor; 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 luego simultáneamente, a gotas y agitando, en 3 ½ horas, y se continúa calentando y agitando una hora más. Se enfría la mezcla, y se añade agua (600 ml). El aceite separado se solidifica pronto. 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. Se evapora el éter, y el residuo se seca en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo. Esto da 428 g (98 %) de 2,3-dicloroanisol, p. fus. 32-33°C.

25 Fase B. 2',3'-Dicloro-4'-hidroxibutirofenona.

30 Se ponen cloruro de butirilo (128,0 g, 1,2 mol), 2,3-dicloroanisol (197,7 g, 1,11 mol), preparado como se describe en la

306727



Fase A, y disulfuro de carbono (400 ml), en un matraz de cuatro bocas provisto de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo (protegido por un tubo de cloruro cálcico) y manguito de Gooch con un erlenmeyer de 250 ml que contiene cloruro de aluminio anhidro (160 g, 1,2 mol). Mientras la mezcla en reacción se enfría en un baño de hielo, el cloruro de aluminio se añade en pequeñas porciones, agitando, a un ritmo tal 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, y luego 45 minutos en un baño de agua a 55°C; a continuación se conserva a temperatura ambiente durante la noche.

Se añaden n-heptano (400 ml) y cloruro de aluminio (160 g, 1,2 mol). Se ajusta el condensador para destilar; la mezcla se agita y calienta en un baño de agua calentado mediante un baño de vapor, y se elimina por destilación el disulfuro de carbono. Se añade una segunda porción de heptano (400 ml), se ajusta el condensador para reflujo, se agita la mezcla reaccionante, y se calienta tres horas en un baño a 80°C. Se deja enfriar; se decanta el heptano, y el residuo se hidroliza por adición lenta de una solución de ácido clorhídrico concentrado (120 ml) en agua (1500 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 en hidróxido sódico se agita con carbón descolorante (Norite, 2-3 cucharaditas teteras), y se filtra por succión a través de una plasta de tierra de diatomeas (Super-cel). 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.

El sólido seco se disuelve en benceno caliente (1 litro), y el material insoluble se retira por filtración. Al enfriar, se separa un sólido de color débil. Este se disuelve en benceno ca-

306727



liente (750 ml); la solución se deja enfriar a temperatura ambiente, y se pasma luego a 10°C en un refrigerador. El producto (203 g, 85 %), p. fus. 109-110,5°C, se recoge por filtración, se recibe en 1500 ml de benceno caliente, se trata con carbón descolorante (Nornite), y se filtra. Al enfriar, se separa un sólido blanco, identificado como 2',3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona (180 g, 75 %), p. fus. 109-110°C.

Fase C. Clorhidrato de 2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenol.

Se reúnen 2',3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona (46,62 g, 0,2 mol), paraformaldehído (12,01 g, 0,4 mol), clorhidrato de dimetilamina (32,63 g, 0,4 mol), ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y etanol absoluto (46 ml), y se calientan a reflujo, durante tres horas, preservados de la humedad.

Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la solución reaccionante se concentra a presión reducida hasta un aceite viscoso. El aceite remanente se tritura con agua (150 ml), y se filtra, para retirar un sólido blanco, que resulta ser fenol inicial (29 % recuperado). El filtrado acuoso se extrae con éter, se concentra hasta sequedad a presión reducida, y da 62,3 g de clorhidrato de 2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenol, sólido blanco, p. fus. 130-150°C.

Dos recristalizaciones en etanol absoluto dan 27,3 g (59 %) de material que funde a 156-159°C.

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

Se disuelve clorhidrato de 2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenol (1,0 g, 0,00306 mol) en agua (25 ml), se alcaliniza la solución añadiendo otra saturada de bicarbonato sódico. La solución incolora se calienta en baño de vapor (80-90°C) durante treinta minutos, se refrigera, y se acidifica al papel de rojo Congo mediante adición de ácido clorhídrico. El semisólido

306727



resultante se extracta con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato de magnesio anhidro. El éter se evapora a presión reducida, y da 0,65 g (87 %) de 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol, p.fus. 82-84°C.

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

Fase E. 2,3-Dicloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno.

10 Siguiendo en sustancia la técnica descrita en la Fase F del Ejemplo 1º, se convierte 2,3-dicloro-4-(metilenbutiril)-fenol en 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno.

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

15 Siguiendo en lo esencial la técnica descrita en la Fase G del Ejemplo 1º, se convierte 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno en ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 121-122°C.

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

Fase A. 2'-Cloro-4'-(2-hidroxietoxi)-butirofenona.

20 Un matraz redondo de cuatro bocas y 1 litro de capacidad provisto de agitador, termómetro y condensador refrigerado con agua preservado de la atmósfera mediante un tubo desecador de cloruro cálcico, se carga con alcohol etílico absoluto (375 ml) y sodio metálico (23 g, 1,0 atg). Cuando cesa la reacción, la solución se trata con 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona (199 g, 1,0 mol), preparada como se describe en las Fases A-C del Ejemplo 1º, y luego con etilenbromohidrina (125 g, 1,0 mol). La mezcla reaccionante se calienta seis horas a reflujo en baño de vapor, se filtra, y el alcohol etílico se elimina en vacío. El residuo se recoge en éter (500 ml), se lava con varias porciones de hidróxido sódico al 5 %
30 y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter,

306727



se destila el producto, y da 89 g (37 %) de 2'-cloro-4'-(2-hidroxi-etoxi)-butirofenona, que destila a 155-156°C/0,02 mm.

Fase E. 2-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-etanol.

5 Un balón de 50 ml se carga con 2'-cloro-4'-(2-hidroxi-eto-
xi)-butirofenona (24,3 g, 0,10 mol), paraformaldehido (3,5 g, 0,117
mol), clorhidrato de dimetilamina (8,9 g, 0,106 mol) y ácido acéti-
co glacial (1 ml). La mezcla reaccionante se calienta 2 ½ horas en
un baño de vapor, se trata con 500 ml de agua, y se extracta con
éter (600 ml en tres porciones), para retirar material de partida.
10 La fase acuosa se trata con hidróxido sódico al 5 %, hasta alcali-
nidad, y se extracta con éter (400 ml en varias porciones). La
fracción etérea se deseca sobre sulfato sódico y se evapora en va-
cío. El producto obtenido consiste en 2,5 g de 2-[3-cloro-4-(2-me-
tilenbutiril)-fenoxi]-etanol, que destila a 180°C/0,5 mm.

15 Fase C. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acé-
tico.

El 2-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-etanol (20,32
g, 0,08 mol) se disuelve en benceno (150 ml), y se añade ácido acé-
tico (25 ml). Luego se agrega despacio a 0°C, agitando, una solu-
ción de anhídrido crómico (10,8 g, 0,108 mol) en ácido acético. La
20 mezcla se agita media hora a 25°C, y dos horas a 70°C.

La mezcla se enfría y se diluye con agua, y se extracta
con éter. La capa etérea se extracta con solución de bicarbonato
sódico. El extracto en bicarbonato se lava con éter, y se acidifica
25 con ácido clorhídrico. El sólido separado se recoge por filtración
se cristaliza en benceno, y da ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-
fenoxi]-acético, p.fus. 109-111°C.

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

30 Fase A. [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetal-
dehido.



Se disuelve 2-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-etanol (20,3 g, 0,08 mol), preparado como se describe en la Fase B del Ejemplo 2^a, en benceno puro (150 ml); se añade ácido acético (25 ml), y la mezcla se enfría a 0°C. Se agrega lentamente a 0°C, agitando, una solución de anhídrido crómico (5,4 g, 0,054 mol) en ácido acético. La mezcla se agita media hora a 0°C, y de media a una hora a 25-30°C; se diluye con agua, y se separa la capa bencénica. La acuosa se extracta con éter, y los extractos etéreo y bencénico reunidos se lavan con bicarbonato sódico hasta eliminar el ácido, luego con agua hasta neutralidad, y se evaporan los disolventes. El residuo se agita con solución de bisulfito sódico al 30 % durante tres horas, y la mezcla se extracta luego con éter, para eliminar el material no aldehído. Seguidamente se cubre la mezcla con una capa de éter, y se acidifica gradualmente, agitando, con ácido clorhídrico. Al liberarse el aldehído del complejo, se recoge en el éter. Se separa la capa etérea, y se deseca sobre sulfato sódico. Evaporando el éter, se obtiene [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehído.

Un método alternativo de preparar [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehído consiste en disolver 2-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-etanol (25,4 g, 0,1 mol) en un exceso de sulfóxido de dimetilo, y agregar dicitclohexilcarbodiimida (61,9 g, 0,3 mol) y ácido fosfórico (4,9 g, 0,05 mol). La mezcla se agita a 20-25°C. hasta que deje de aumentar el precipitado de dicitclohexilurea. El exceso de carbodiimida se descompone luego mediante adición de agua (5,4 ml), y el sólido se retira por filtración y se lava en el filtro con abundante agua, que se deja mezclar con el filtrado primitivo. El sólido del filtro se lava despues con éter, y el filtrado acuoso-etéreo reunido se lleva a un embudo separador; se añade más éter, y la mezcla se agita vigorosamente. Se separan las capas, y se aísla el [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-feno-



xi]-acetaldehido del extracto etéreo, por el procedimiento descrito en el párrafo anterior.

Fase B. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

5 Se disuelve [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehido (20,0 g, 0,08 mol) en benceno (150 ml), y se añade ácido acético (25 ml). A esto se agrega a 0°C, agitando, una solución de anhídrido crómico (5,4 g, 0,054 mol) en ácido acético. La mezcla se agita luego media hora a 25-30°C, y una hora a 65-70°C.

10 La mezcla se enfría, se diluye con agua, y se extrae con éter. La capa etérea se extrae con solución de bicarbonato sódico. El extracto en bicarbonato se lava con éter, y se acidifica con ácido clorhídrico. El sólido separado se recoge por filtración se cristaliza en benceno, y da ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 109-111°C.

15 EJEMPLO 5º. - Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. (3-Cloro-4-butirilfenoxi)-acetaldehido-dietilacetal.

20 Una balón de tres bocas y 250 ml de capacidad, provisto de agitador, termómetro y condensador refrigerado con agua y preservado de la atmósfera por un tubo de cloruro cálcico, se carga con alcohol etílico absoluto (150 ml) y sodio metálico (11,5 g, 0,5 atg). Terminada la reacción, se trata la solución con 3-cloro-4-butirilfenol (99,5 g, 0,50 mol), preparado como se ha descrito en la Fase C del Ejemplo 1º, y bromoacetal (98,5 g, 0,50 mol). La solución se

25 lleva a un autoclave y se calienta cuatro horas a 155°C.

30 El material reaccionante se enfría, se separa por filtración del bromuro sódico formado, y se elimina el alcohol por evaporación en vacío. El producto se trata con 400 ml de agua, y se extrae con éter(300 ml). Después de desecar la fase etérea sobre sulfato sódico, se evapora el éter, y se somete el producto a

306727



destilación. Así se obtienen 130 g de (3-cloro-4-butirilfenoxi)-
acetaldehido-dietilacetal, que hierve a 178-184°C/0,08 mm.

Fase B. [3-Cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehido-
dietilacetal.

5 Un balón de 100 ml se carga con (3-cloro-4-butirilfenoxi)-
acetaldehido-dietilacetal (31,5 g, 0,10 mol), paraformaldehido (4 g,
0,133 mol), clorhidrato de dimetilamina (10 g, 0,17 mol), alcohol
etílico absoluto (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,4 ml).

10 La solución se calienta veinte horas a reflujo, y entretan-
to se agregan cuatro porciones de 1 g de paraformaldehido. La solu-
ción se trata con 200 ml de agua, y se extracta con éter (dos por-
ciones de 100 ml). La fase acuosa se alcaliniza con bicarbonato só-
dico, se calienta media hora en baño de vapor, y se extracta con
éter (tres porciones de 100 ml). La solución etérea se deseca sobre
15 sulfato sódico, se evapora en vacío, y el producto da por destila-
ción 2,5 g (7,7 %) de [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetal-
dehido-dietilacetal, p. eb. 185°C/0,3 mm.

Fase C. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

20 El acetal de la fase anterior (0,02 mol) se disuelve en ace-
tona (20 ml), y a la solución se añaden a 0°C en dos horas, agitando,
trióxido de cromo (8,0 g, 0,08 mol) en agua (30 ml) y ácido sulfúri-
co concentrado (5,6 ml). Al cabo de otra media hora, la mezcla reac-
cionante se vierte en agua. La mezcla acuosa se extracta con éter,
y la fase etérea se extracta luego con solución de bicarbonato só-
25 dico. El nuevo extracto se lava con éter, y se acidifica con ácido
clorhídrico. El sólido separado se recoge, se deseca y se cristali-
za en benceno, para obtener el producto, [3-cloro-4-(2-metilenbuti-
ril)-fenoxi]-acético, p. fus. 109-111°C.

30 EJEMPLO 6º. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acé-
tico.

Fase A. [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetona.

306727



Se disuelve cloroacetona (11 g, 0,12 mol) en acetona (30 ml); se añade yoduro potásico (0,5 g), y la mezcla se conserva 16 horas en sitio oscuro. Se ponen 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenol (16,8 g, 0,08 mol), preparado como se describe en las Fases A-E del Ejemplo 1^a, acetona (40 ml) y carbonato potásico anhidro (11 g, 0,08 mol), en un balón de tres bocas y 300 ml de cabida, provisto de agitador mecánico, embudo cuentagotas y condensador de reflujo, protegido con un tubo desecador.

La mezcla se agita y se somete a reflujo, y se añade a gotas la solución de cloroacetona, en una hora. Se continúa calentando una hora más, y agitando durante 16 horas. Se filtra la mezcla; el filtrado se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en éter. El extracto etéreo se lava con agua, y luego con solución acuosa de hidróxido sódico al 2 %, y finalmente se deseca sobre sulfato sódico anhidro.

Después de evaporar el éter, el residuo se somete a destilación fraccionada, a presión reducida. El material que hierve a 140-145°C/0,2 mm. se redestila, y se recoge la fracción que hierve a 138-140°C/0,1 mm. El rendimiento consiste en 3 g (14 %) de [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetona.

Fase B. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Se prepara una solución de hipobromito sódico agregando 15 ml de bromo a una solución de hidróxido sódico (42 g, 1,05 mol) en agua (200 ml), a 0°C. Se calienta a 30°C, y se añade [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetona (14,7 g, 0,067 mol) en dioxano (150 ml) a 30-40°C, en treinta minutos, agitando. Se prolonga la agitación quince minutos, y se retira luego el exceso de hipobromito añadiendo bisulfito sódico. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico, y se eliminan el bromoformo y el dioxano a 30-40°C y presión reducida. El residuo se acidifica, y se separa el ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, que se cristaliza



en benceno; p. fus. 109-111°C.

EJEMPLO 7º. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]-acético.

Fase A. 3-(3-Cloro-4-butirilfenoxi)-1,2-propandiol.

5 Se disuelve sodio (7,9 g) en etanol absoluto (200 ml), y la solución de etóxido sódico resultante se añade a gotas en media hora agitando, a otra de 2'-cloro-4'-hidroxibutirofenona (64,2 g, 0,3 mol) en etanol absoluto (200 ml). La mezcla se calienta hasta ebullición, y luego se añade a gotas glicerol-a-monoclorhidrina (32,34 g, 0,33
10 mol), agitando. Se produce una reacción vigorosa, y se separa cloruro sódico. Terminada la adición del haluro, la mezcla se agita, y se tiene a reflujo una hora más. Luego se retira el alcohol por destilación, se añade agua para disolver el precipitado de cloruro sódico, y el producto oleoso se extracta con éter. La capa etérea
15 se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora el éter. El residuo, destilado a presión reducida, da 3-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-1,2-propandiol..

Fase B. 3-[3-Cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol.

20 En un matraz de reacción, preservado de la humedad con un tubo de cloruro cálcico, se añaden 3-(3-cloro-4-butirilfenoxi)-1,2-propandiol (27,2 g, 0,1 mol), paraformaldehido (3 g, 0,1 mol) y clorhidrato de dimetilamina (8,1 g, 0,1 mol) a etanol absoluto (40 ml). La mezcla se agita y se calienta durante 6 ½ horas, se enfría, y se añade éter absoluto (250 ml). El sólido separado se recoge por
25 filtración, y se disuelve en agua. La solución se alcaliniza añadiendo otra de bicarbonato sódico al 10 %, y se calienta diez minutos a 80-90°C. La solución se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico, y se extracta con éter. El extracto etéreo se deseca y se
30 evapora. El residuo se destila a presión reducida, y da 3-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol.



Fase C. Acido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Se disuelve 3-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol (14,2 g, 0,05 mol) en acetona (150 ml). Se añaden a -10°C (temperatura interna) en dos horas, agitando, trióxido de cromo (15 g, 0,15 mol) en agua (180 ml) y ácido sulfurico concentrado (18 ml), y, despues de seguir agitando 30 minutos más, la mezcla se vierte en agua (500 ml). El sólido separado se recoge por filtración y se disuelve en solución diluida de bicarbonato sódico. La solución se extracta con éter, y se acidifica. El sólido separado se cristaliza en benceno-ciclohexano, y da ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 109-111°C.

EJEMPLO 8º. Acido [2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. 2-Etil-2',3'-dicloro-4'-hidroxibutiروفenona.

Una mezcla de 2,3-dicloroanisol (53,11 g, 0,3 mol), preparada por el procedimiento descrito en la fase A del Ejemplo 2º, disulfuro de carbono (350 ml) y cloruro de 2-etilbutirilo (80,77 g, 0,6 mol), se trata en condiciones anhidras con cloruro de aluminio en polvo (40,00 g, 0,3 mol) durante cinco minutos, agitando. La mezcla se agita seis horas a temperatura ambiente, y se deja reposar luego a esta temperatura durante la noche. Luego se calienta en un baño de agua a 55°C, agitando, hasta que cese el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (hora y media), se enfría a temperatura ambiente, y se trata en condiciones anhidras con cloruro de aluminio en polvo (40,00 g, 0,3 mol) durante cinco minutos, agitando. El disulfuro de carbono se retira por destilación; se añade un volumen igual de heptano, y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante tres horas, agitando. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se decanta el heptano, y el residuo gomoso se añade a una mezcla de hielo (450 g) y ácido clorhídrico concentrado (45 ml). El aceite resultante se extracta con éter, se deseca sobre sulfato



sódico anhidro, y el éter se evapora luego a presión reducida, para obtener un residuo semisólido. Este material se trata con hidróxido sódico acuoso al 5 % en exceso, y se calienta a reflujo una hora; luego se enfría, y se extracta con éter para retirar el aceite insoluble. La solución acuosa diáfana se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el aceite remanente se destila y da 34,45 g (44 %) de 2-etil-2', 3'-dicloro-4'-hidroxibutiropfenona, en forma de un líquido, p. eb. 140-142°C/0,5 mm. Después de tres recristalizaciones en hexano, se obtienen agujas blancas de 2-etil-2', 3'-dicloro-4'-hidroxibutiropfenona, p. fus. 85-86°C.

Fase B. 3-[2,3-Dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol.

Sustituyendo por una cantidad equimolecular de 2-etil-2', 3'-dicloro-4'-hidroxibutiropfenona la 2'-cloro-4'-hidroxibutiropfenona empleada en la Fase A del Ejemplo 7º, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se prepara 3-[2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol.

Fase C. 3-[2,3-Dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol.

El producto de la Fase B (33,5 g, 0,1 mol) se disuelve en tetracloruro de carbono, y se añade a gotas bromo (16 g, 0,1 mol), agitando tan rápidamente como pierda color el halógeno. Luego se agita la mezcla reaccionante con solución diluida de bisulfito sódico, y la capa orgánica se separa y se evapora hasta sequedad, a presión reducida. El 3-[2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol así obtenido se emplea directamente en la Fase que sigue.

Fase D. 3-[2,3-Dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol.

El producto preparado en la Fase C (20,7 g, 0,05 mol) se disuelve en dimetilformamida (100 ml), y se añade bromuro de litio



compuestos acéticos. La siguiente tabla ilustra la conversión de diversos fenoles 4-alcanoilsustituidos en sus correspondientes derivados 4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi-acéticos. En cada caso, los mencionados 4-alcanoilfenoles se prepararon conforme a las Fases A-C del Ejemplo 1º, y se convirtieron luego en sus productos finales siguiendo en lo esencial la técnica descrita en los Ejemplos que se indican en la última columna de las Tablas.

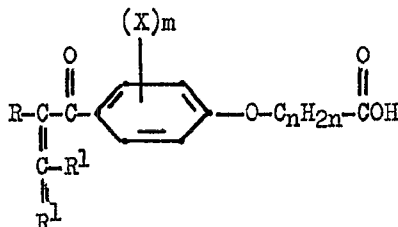
Los nuevos compuestos de este invento son diuréticos y/o saluréticos eficaces. En virtud de esa propiedad, son útiles en terapéutica para combatir afecciones resultantes de una concentración excesiva de electrólitos en el cuerpo, ó de una exagerada retención de líquido en el mismo, como ocurre en estados edematosos derivados, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se apreciará que las dosis de los nuevos compuestos de este invento pueden variar dentro de un amplio margen, según la edad y el peso de los pacientes en tratamiento, la dolencia de que se trate, y la potencia relativa del diurético elegido. Por eso es posible elaborar tabletas, píldoras, cápsulas y similares, que contengan, por ejemplo, 25, 50, 100, 150, 250, 500 mg ó más de ingrediente activo, para el ajuste sintomático de las dosis según el paciente particular.

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención :

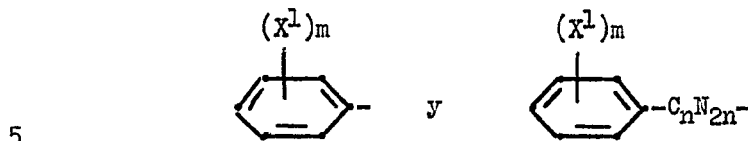
1. - Procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos por oxidación para preparar un compuesto de fórmula :



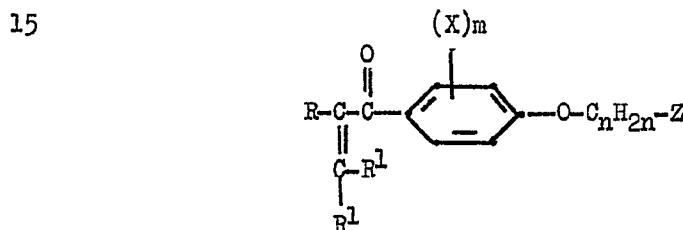


306727

donde R se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, halo-levialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

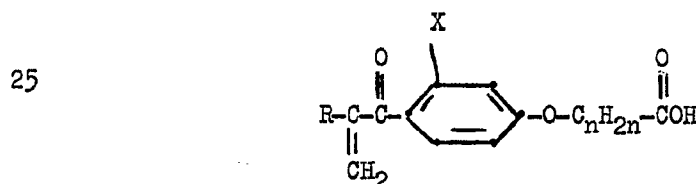


10 en los que X¹ es un miembro del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometilo, levialcoxilo y carboxilo; R¹ es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno y levialquilo; X se elige entre hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometilo y levialcoxilo, y cuando están ligados a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, dos radicales X se pueden combinar para formar un enlace 1,3-butadienilénico; m es en cada caso un número entero de valor 1-4, y n es en cada caso un número entero de valor 1-5; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula :

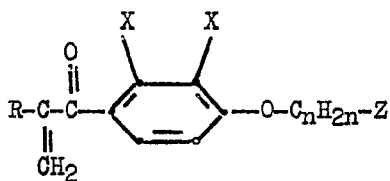


20 donde R, R¹, X, m y n son como queda definido, y Z se elige entre grupos vinilo y etililo, carbinol, formilo, dialcoximetilo, levialquilcarbonilo y 1,2-dihidroxietilo, con un oxidante.

2. - Procedimiento para preparar, según la reivindicación 1, un compuesto de fórmula :

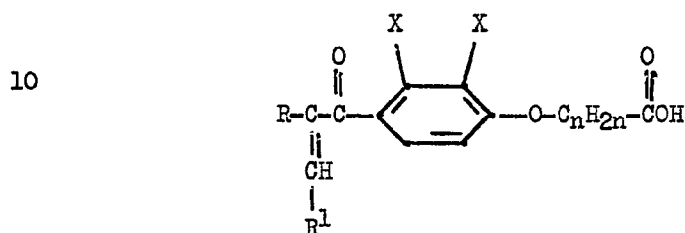


donde R es levialquilo, X es halógeno y n es un número entero de valor 1-5, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula :

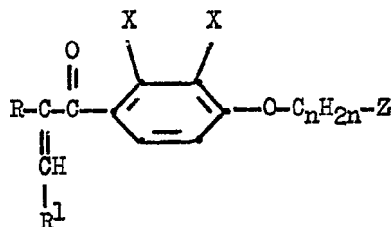


5 donde R, X y n son como ya se ha definido, y Z es un miembro del grupo formado por vinilo, etinilo, carbinol, formilo, dialcoximetilo, carbonilmetilo y 1,2-dihidroxietilo, con un oxidante.

5. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula :

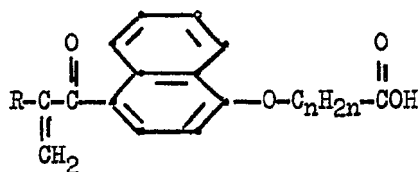


15 donde R y R¹ son levialquilo, X es halógeno, y n es un número entero de valor 1-5, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula :



20 donde R, R¹, X y n son como queda definido, y Z es un miembro elegido del grupo compuesto por vinilo, etinilo, carbinol, formilo, dialcoximetilo, carbonilmetilo y 1,2-dihidroxietilo, con un oxidante.

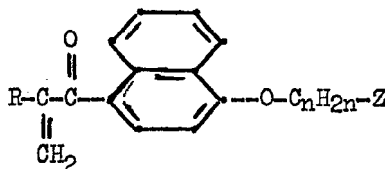
25 6. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula :



donde R es levialquilo, y n es un número entero de valor 1-5, el



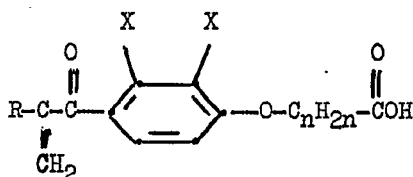
cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula :



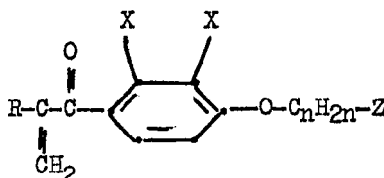
5

donde R y n son como queda definido y Z es un miembro elegido entre vinilo, etinilo, carbinol, formilo, dialcoximetilo, carbonilmetilo y 1,2-dihidroxietilo, con un oxidante.

7. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula :



15 donde R es trifluorometilalquilo, X es levialquilo, y n es un número entero de valor 1-5, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula :



20

donde R, X y n son como queda definido, y Z se elige del grupo formado por vinilo, etinilo, carbinol, formilo, dialcoximetilo, carbonilmetile y 1,2-dihidroxietilo, con un oxidante.

25 8. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-acético, el cual comprende la reacción de 2-3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-etanol con un oxidante.

30 9. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-acético, el cual



comprende la reacción de 3-cloro-4-(metilenbutiril)-aliloxibenceno con un oxidante.

10. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-aliloxibenceno con un oxidante.

11. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehido con un oxidante.

12. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de dietilacetal de [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehido con un oxidante.

13. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de [3-cloro-4-(2-metibenbutiril)-fenoxi]-acetona con un oxidante.

14. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de 3-[3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol con un oxidante.

15. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de 3-[2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi]-1,2-propandiol con un oxidante.

16. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido [2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de dietilacetal de [2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acetaldehido con un oxidante.



17. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar ácido /4-(2-metilenbutiril)-1-naftiloxi/-acético, el cual comprende la reacción de 3-/4-(2-metilenbutiril)-naftiloxi/-1,2-propandiol con un oxidante.

5 18. - Procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos por oxidación.

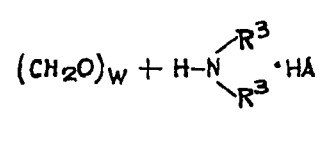
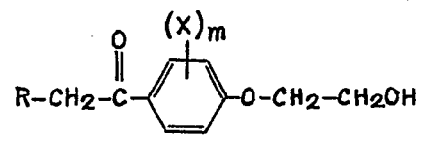
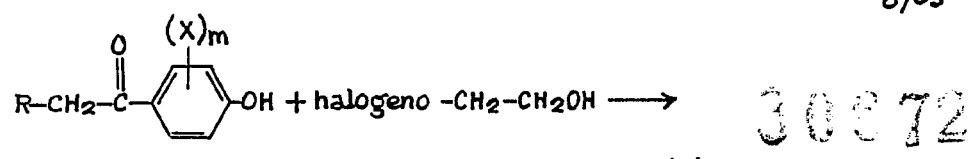
Esta memoria consta de treinta y tres páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 25 NOV. 1964

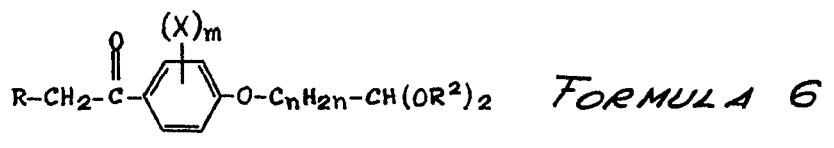
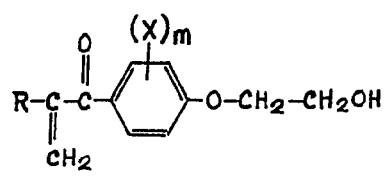
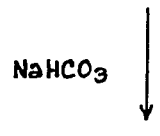
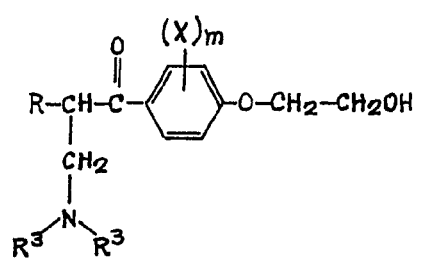
P. A.



8705

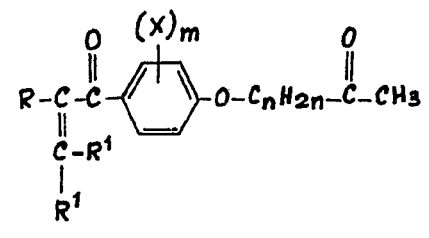
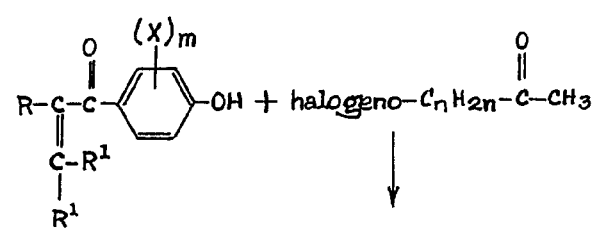


FORMULAS 4

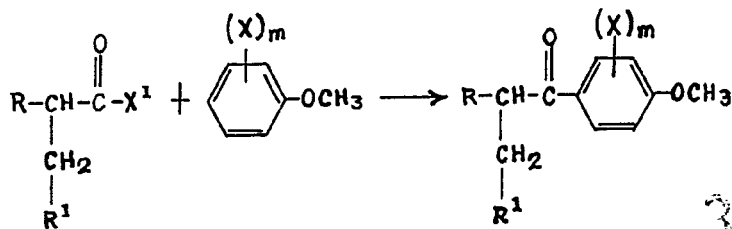


FORMULAS 7

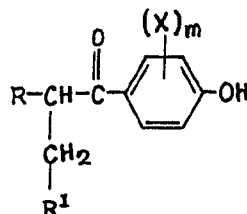
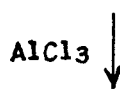
Handwritten scribbles and notes.



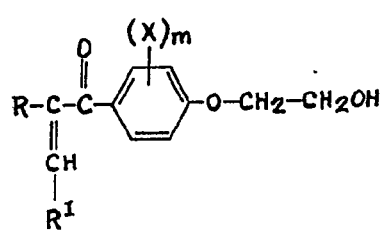
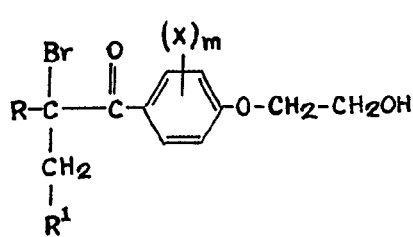
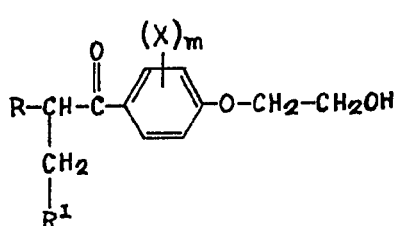
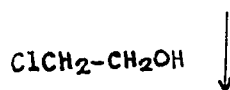
0705



306727



FORMULAS 5



[Handwritten scribbles]

300727

TABLA I

300727

Handwritten scribbles

EJEMPLO No	CUERPO REACCIONANTE	PRODUCTOS	METODO DE PREPARACION
			Ejemplo (Fases)
9.			Ej. 1, Fase A-G
10.			Ej. 3, Fase A-C
11.			Ej. 4, Fase A-B
12.			Ej. 7, Fase A-C
13.			Ej. 5, Fase A-C

336727

TABLA

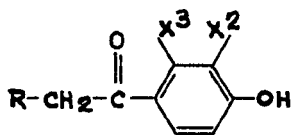
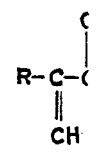
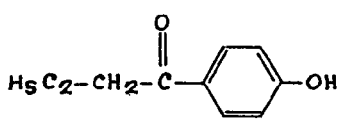
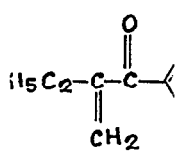
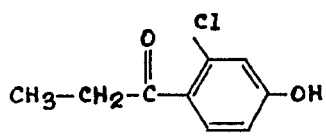
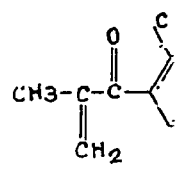
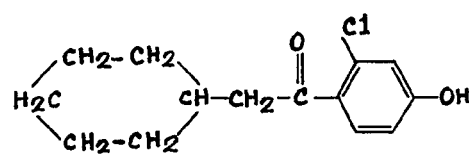
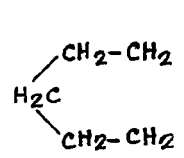
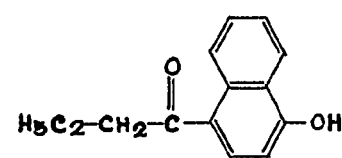
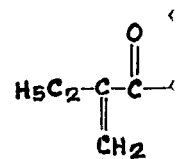
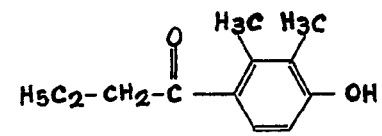
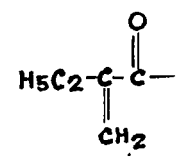
EJEMPLO Nº	CUERPO REACCIONANTE	
		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		



TABLA I

306727

PRODUCTOS	METODO DE PREPARACION
	Ejemplo (Fases)
	Ej. 1, Fase A-G
	Ej. 3, Fase A-C
	Ej. 4, Fase A-B
	Ej. 7, Fase A-C
	Ej. 5, Fase A-C

P.A.