

IV.

Caso 8736.



32255

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N
=====

a favor de

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

por:

"Procedimiento para preparar acilfenoles".

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

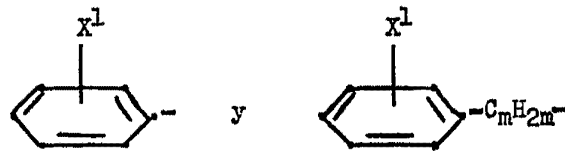
M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

La presente invención se relaciona con una nueva clase de acilfenoles, que son compuestos que tienen propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas, y que son útiles en el tratamiento de condiciones resultantes de una retención excesivamente



elevada de electrólito o fluído en el cuerpo.

Los productos de la presente invención son compuestos que tienen la estructura representada por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, pentilo, etc., haloalquilo inferior, por ejemplo trihalometilalquilo inferior, tal como 2,2,2-trifluoretilo, 1-(trifluorometil)etilo, etc., cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono nucleares, tales como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. :



donde X^1 es, en cada caso, un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior, y m es un entero que tiene un valor de 1 a 5, R^1 y R^2 representan cada una un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, etc., X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y, cuando están substituidos sobre átomos de carbono adyacentes del núcleo de benceno, dos radicales X pueden estar combinados de manera que formen una cadena hidrocarbilenoleno (es decir, un radical orgánico bivalente que está compuesto solamente por carbono e hidrógeno) que contiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación, por ejemplo 1,3-butadienileno (es decir, $-CH=CH-CH=CH-$), tetrametileno (es decir, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), etc., y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

Un aspecto preferido de la presente invención se relaciona con un acrilólfenol de la Fórmula 2, donde R es un miembro ele-



gido del grupo que consiste en alquilo inferior, trihalometilalquilo inferior y cicloalquilo, R^1 y R^2 representan cada una un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior, y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4. La clase de compuestos mencionada más arriba manifiesta actividad diurética particularmente buena y representa un subgrupo preferido de compuestos dentro del alcance de la presente invención.

10 La presente invención se relaciona también con las sales de adición de ácido de los presentes acrilóilfenoles, preparándose estas sales mediante la reacción de dichos fenoles con una base que tiene un catión no tóxico farmacológicamente aceptable.

15 Los acrilóilfenoles de la presente invención, en los cuales R^1 y R^2 en la precedente fórmula planar I son hidrógenos, son convenientemente sintetizables a partir de los correspondientes compuestos Mannich (III ó IV más adelante) a los cuales se prepara por reacción de un alcancóilfenol (II) con formaldehído ó paraformaldehído y la sal de adición de ácido de una amina secundaria como, por ejemplo, la sal de adición de ácido de una dialquilamina inferior, 20 piperidina ó morfolina. Algunas de las sales de adición de ácido de las aminas Mannich (III) así formadas, pueden ser convertidas directamente a sus correspondientes productos acrilóilfenol (I) por descomposición, por ejemplo por calentamiento de dichas sales Mannich a temperaturas superiores a la temperatura ambiente. Se puede llevar a cabo esta reacción en una manera especialmente ventajosa, en presencia de un solvente de elevada constante dieléctrica, por ejemplo dimetilformamida. Sin embargo, se trata por lo general la sal de la amina Mannich (III) con una base débil, por ejemplo bicarbonato de sodio, para obtener la correspondiente base Mannich (IV) a la 30



5 cual se descompone entonces al compuesto acrilóilfenol deseado (I). Una parte de las bases Mannich se descompone a la temperatura ambiente, pero por lo general se efectúa la descomposición por calentamiento. Se ha comprobado también que resulta a veces ventajoso
10 5 tratar la base Mannich (IV) con un agente cuaternizante apropiado como, por ejemplo, un haluro de alquilo, para producir la correspondiente sal de amonio cuaternario (V) a la cual se trata, a su vez, con una base, por ejemplo una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la descomposición que se produce de esta mane-
15 10 ra, se trata el producto resultante con un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico, para obtener el acrilóilfenol deseado (I). La ecuación de las Fórmulas 3 ilustra estos procedimientos. En esta fórmulas los radicales R, Y y n están de acuerdo con lo de-
20 15 finido más arriba, R^4Y representa un haluro de hidrocarbilo, es decir el derivado haluro de un radical orgánico monovalente compues-
to solamente por carbono é hidrógeno, por ejemplo bromuro de metilo, yoduro de metilo, etc., R^4 representa un radical hidrocarbilo, por ejemplo alquilo inferior, etc., Y^- representa el anión deriva-
do de un haluro de hidrocarbilo, por ejemplo un ión bromuro, un átomo de iodo, etc., $HN \begin{matrix} R^3 \\ R^3 \end{matrix}$ representa una amina secundaria, por ejemplo una amina elegida del grupo que consiste en dilevilalquilamina, piperidina y morfalina, HA es un ácido orgánico o inorgánico capaz de formar sales con aminas, por ejemplo ácido clorhídrico, etc., y x es el entero 1 ó un número mayor de 1.

25 Otro método para preparar los acrilóilfenoles (I) de la presente invención, y el que resulta particularmente apropiado para preparar aquellos productos en los cuales una o ambas mitades R^1 y R^2 representan levialquilo, comprende tratar un alcanoilfenol (que tiene la fórmula VI más adelante) con un agente halogenante
30 apropiado, por ejemplo monocloruro de cloro, bromo, iodo, etc.; se-



guido por la reacción del (2-haloalcanoil)fenol (VII) así producido con un agente dehidrohalogenante. Los agentes dehidrohalogenantes que se ha comprobado que son apropiados en este procedimiento incluyen, por ejemplo, aminas terciarias, haluros de metal, acetatos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino, etc. Específicamente, se ha comprobado que son reactivos dehidrohalogenantes particularmente eficaces la trietilamina, cloruro de litio anhidro, bromuro de litio, acetato de plata, acetato de potasio, fluoruro de plata y carbonato de potasio. Las reacciones de halogenación y dehidrogenación están ilustradas mediante las ecuaciones indicadas por Fórmulas 4, donde los radicales R, R¹, R², X y n están de acuerdo con lo definido más arriba, X² representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, etc., y (X²)₂ representa un agente halogenante como por ejemplo, monocloruro de cloro, bromo, iodo, etc., En general, se puede llevar a cabo la reacción de dehidrohalogenación en cualquier solvente inerte en el cual son razonablemente solubles el (2-haloalcanoil)fenol y los reactivos de dehidrohalogenación; por ejemplo, la dimetilformamida ha demostrado ser un medio particularmente apropiado para llevar a cabo en el mismo la reacción, especialmente cuando el reactivo de dehidrohalogenación utilizado es cloruro de litio o bromuro de litio. La temperatura de la reacción y el tiempo de reacción no constituyen aspectos particularmente críticos de este procedimiento, y el entendido en la materia puede variar en general la temperatura a fin de obtener la rapidez deseada de reacción.

En aquellos casos en los cuales R representa un radical que contiene por lo menos un átomo de hidrógeno sobre el carbono α , por ejemplo cuando R es un grupo R³R⁴CH-, donde R³ y R⁴ representan cada una un radical alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo ó aralquilo, la reacción puede tomar otro curso que da por



resultado la formación de un producto isomérico (I-A) representado por la Fórmula 5, o de una mezcla isomérica de productos (es decir, I y I-A).

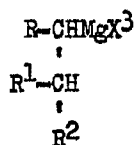
5 Se puede usar diversos métodos para preparar los reactivos alcanoilfenol descritos más arriba como compuestos II y VI. Uno de estos métodos comprende la reacción Friedel-Crafts de un éter fenólico apropiado substituido o no en el núcleo, tal como un anisol ó fenetol, con un haluro de alcanoiló en presencia de un haluro metálico; seguido por hidrólisis del intermediario alcanofenona
10 esterificada así producido, al alcanoilfenol deseado. Los haluros metálicos apropiados que se pueden utilizar en este procedimiento incluyen, por ejemplo, cloruro de aluminio anhidro, etc. Aunque se puede usar este método para preparar el reactivo alcanoilfenol substituido ya sea en 2 ó 4, sucede con frecuencia que la reacción Friedel-Crafts produce una mezcla de los isómeros 2 y 4 de los reactivos éter fenólico; esto es particularmente así cuando el éter fenólico utilizado como material de partida contiene un substituyente en la posición 3 del núcleo de benceno, por ejemplo 3-cloranisol, 3-metilanisol, etc. Por lo general, cuando se obtiene una mezcla de
15 esta clase, no se intenta separar las alcoxialcanofenonas isoméricas; en cambio, se hidroliza la mezcla para producir los correspondientes alcanoilfenoles y se separa entonces fácilmente por destilación los compuestos alcanoilfenol isoméricos así producidos.

25 Se puede preparar también los materiales de partida alcanoilfenol mediante la redistribución Fries, que comprende tratar un fenol con un haluro de alcanoiló para producir el correspondiente éster fenólico; seguido por el calentamiento de dicho éster con cloruro de aluminio para efectuar una redistribución nuclear que produce el deseado alcanoilfenol substituido. Este método de preparación
30 es especialmente apropiado para preparar los reactivos 2-alcanoil-



fenol de la presente invención; sin embargo, los entendidos en esta materia comprenderán fácilmente que se puede usar también el método Fries de redistribución para preparar el isómero 4-alcanóilfenol bajo las condiciones apropiadas. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un fenol, que contiene un sustituyente nuclear en las posiciones 2 y 6, por ejemplo 2,6-diclorofenol, con un haluro de alcanóilo para producir el correspondiente éster de ácido alcanóico del fenol, y se puede convertir entonces dicho éster al deseado compuesto 4-alcanóilfenol por calentamiento en presencia de cloruro de aluminio.

Otro método para preparar los materiales de partida alcanóilfenol comprende la reacción de un reactivo Grignard elegido del grupo que consiste en: (1) $R-CH_2MgX^3$ y (2):



donde los radicales R, R^1 y R^2 están de acuerdo con lo definido más arriba y X^3 representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo, etc., con un éter fenólico apropiado substituido con formilo, de la Fórmula 6, donde X y \underline{n} están de acuerdo con lo definido más arriba y R^5 es alquilo inferior, tal como metilo, etilo, etc. Se oxida entonces el intermediario alcohol benílico alcoxilo substituido, así producido, al correspondiente derivado cetona y por medios convencionales se escinde el grupo éter para producir el alcanóilfenol deseado. Los agentes oxidantes apropiados para el uso en este procedimiento incluyen, por ejemplo, el dihidrato de bicromato de sodio, etc. Aunque se puede usar el método Grignard para preparar la totalidad de los reactivos alcanóilfenol isoméricos, es decir los 2-, 3- y 4-alcanóilfenoles, este método de preparación representa una vía especialmente conveniente para la preparación del isómero 3-al-



canoílfenol. Por ejemplo, un 3-formilanisol reaccionará con el re-
activo Grignard apropiado (1) ó (2) más arriba, para producir el
correspondiente alcohol bencílico 3-metoxilo substituido y se oxi-
da entonces dicho alcohol al derivado cetona y se hidroliza el gru-
5 po éter metílico para producir el deseado compuesto alcanóílfenol.

Un método preferido para preparar los materiales de par-
tida fenol 3-alcanóilo substituido (II ó VI) consiste en nitrar pri-
meramente una alcanofenona apropiada substituida ó no en el núcleo,
mediante medios convencionales como por ejemplo, con ácido nítrico
10 fumante, para producir el correspondiente intermediario 3-nitroal-
canofenona; reducir dicho derivado nitro a su amina correspondien-
te y convertir la amina al derivado 3-alcanóílfenol deseado.

Se obtiene por lo general los productos acrilóílfenol de
la presente invención bajo la forma de sólidos cristalinos a los
15 cuales se puede purificar por recristalización a partir de un sol-
vente apropiado tal como hexano o una mezola de hexano y benceno.

Los estudios farmacológicos de los acrilóílfenoles de la
presente invención demuestran que son eficaces agentes diuréticos
y saluréticos y que por lo tanto son útiles en el tratamiento de
20 condiciones resultantes de una concentración excesivamente elevada
de electrólito en el cuerpo, por ejemplo en el tratamiento de con-
diciones edematosas que resultan, por ejemplo, de fallas cardíacas
congestivas.

Los siguientes ejemplos ilustran el método de preparar
25 los acrilóílfenoles de la presente invención. Sin embargo, estos
ejemplos son solamente ilustrativos y no se les debe interpretar
como limitando a los mismos la presente invención. El entendido en
esta materia podrá comprender fácilmente que, substituyendo los ma-
teriales de partida apropiados por los utilizados en los ejemplos,
30 se podrá preparar la totalidad de los acrilóílfenoles comprendidos



dentro del alcance de la fórmula genérica I más arriba.

EJEMPLO I

3-cloro-4-(2-metilenobutiril)fenol.

5 Etapa A : 3-cloranisol

En un frasco de 3 lt y 4 cuellos, se provee un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un termómetro y dos embudos de goteo graduados. Se carga en el frasco hidróxido de sodio 10N (200 ml, 2 moles), metanol (400 ml) y m-clorofenol (257 g, 2 moles). Se provee el frasco con un baño de vapor, se pone en marcha el agitador y se regula el vapor de tal manera que se mantiene un suave reflujo durante todo el periodo de reacción. La temperatura inicial de reacción es 55-60 °C; al término de la reacción es 75-80 °C.

15 En uno de los embudos de goteo se carga sulfato de metilato (652 ml, 880 g, 6,98 moles) y en el otro se carga hidróxido de sodio 10N (500 ml, 5 moles). Se agrega simultaneamente ambas soluciones a la mezcla de reacción, teniendo cuidado de que la mezcla permanezca alcalina durante todo el periodo de reacción. La adición requiere 2 1/2 hr.

20 Despues de someter a reflujo durante otra hora, se enfría la mezcla y se la vierte en agua fría (2 lt). Se separa la fase orgánica superior en un embudo separador y se extracta tres veces la fase acuosa con porciones de éter de 400 ml cada una. Sobre sulfato de sodio anhidro se seca las fases etérea y orgánica combinadas.

25 Se separa por destilación el éter y se fracciona el residuo a presión reducida usando un alambique con una columna de 76,2 cm. Se recoge la fracción que hierve entre 65 °C/7 a 8 mm (78 a 80 °C/15 mm ó 81-83 °C/18 a 20 mm). El rendimiento varía entre 263 (92 %) y 281 g (99 %). Los cromatogramas gas-líquido indican que el material es bastante puro.

30



31225
Etapa B: 3-cloro-4-butirilanol y 2-butiril-5-cloranol.

Se provee un frasco de resina de 2 lt con un agitador me-
cánico, termómetro, condensador de reflujo rematado por un tubo de
5 secado con cloruro de calcio y un frasco Erlenmeyer conectado a tra-
vés de una tubería Gooch. Se seca el aparato en el horno y se le ar-
ma mientras está caliente. Se inunda el sistema con nitrógeno seco
y se dispone en el frasco éter de petróleo (750 ml) (Benzin de Merck
10 p.e. = 30-60 °C) (que ha sido previamente secada durante la noche
sobre un poco de cloruro de aluminio anhidro). Se agrega m-clorani-
sol (213,9 g, 1,5 moles) y cloruro de butirilo (191,8 g, 1,8 moles)
y se pone en marcha el agitador. Se dispone cloruro de aluminio an-
hidro (200 g, 1,5 moles) en el frasco Erlenmeyer, y se le agrega
por porciones a la mezcla de reacción a través de 30 min.

La mezcla de reacción cambia gradualmente desde un color
15 amarillo pálido hasta un anaranjado oscuro. Finalmente comienza a
separarse un aceite rojo. Después de completar la adición, se con-
tinúa la agitación durante otras 2 hr. A través del periodo comple-
to de reacción, se produce un vigoroso desprendimiento de cloruro
de hidrógeno. Durante la reacción, la temperatura no excede de 30°C.

20 La mezcla de reacción consiste ahora en dos capas. Se se-
para por decantación y se descarta la capa superior de bencina. Se
vierte la capa inferior viscosa en una mezcla de hielo triturado
(1 Kg) y ácido clorhídrico concentrado (450 ml).

Después de haberse derretido el hielo, se separa el acei-
25 te con respecto a la fase acuosa y se extrae tres veces esta úl-
tima mediante porciones de éter de 500 ml cada una. Se lava los ex-
tractos orgánico y étereo combinados, primeramente con 150 ml de á-
cido clorhídrico al 5 %, y luego dos veces con porciones de agua
de 150 ml cada una, y finalmente se les seca sobre sulfato de sodio
30 anhidro. Se separa el éter por destilación y se destila el residuo



a presión reducida usando un alambique con una columna de 76,2 cm.

Se recoge la fracción que tiene p.e. = 100-110 °C/0,1 mm (122-138 °C/1,5-2,9 mm). El rendimiento es 298 g (94 %). El producto consiste en una mezcla de 3-cloro-4-butililanol y 2-butilil-5-
5 cloranol en proporciones aproximadamente iguales. La separación resulta difícil de lograr en esta etapa mediante las técnicas usuales. Sin embargo, se puede separar fácilmente los correspondientes fenoles y, por lo tanto, se usa la mezcla en la siguiente etapa.

Etapas C: 3-cloro-4-butililfenol y 2-butilil-5-clorofenol.

10 Se equipa y arma en la manera descrita para la reacción precedente un frasco de resina de 2 lt. Se seca n-heptano (1500 ml) durante la noche sobre cloruro de aluminio anhidro y se le dispone en el recipiente de reacción con la mezcla de 3-cloro-4-butililanol y 2-butilil-5-cloranol preparada de acuerdo con la Etapa B
15 (298,6 g, 1,4 moles). Se pone en marcha el agitador y se agrega el cloruro de aluminio (373,4 g, 2,8 moles) a través de un periodo de 15 min. La temperatura aumenta desde 20 a 55 °C.

Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 3 hr usando un baño de vapor como fuente de calor. Se produce un vigoroso desprendimiento de ácido clorhídrico durante este periodo, y se
20 separa un vidrio viscoso de color castaño. La agitación se vuelve más difícil a medida que avanza la reacción é incluso puede ser necesario darla por terminada. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se separa por decantación la fase superior
25 de heptano. Se trata el residuo con una mezcla de hielo triturado (1 Kg) y ácido clorhídrico concentrado (600 ml) (se requiere una considerable magnitud de agitación y raspado para hacer que se descomponga el complejo de aluminio).

Se extracta tres veces la mezcla que contiene un sólido
30 de color amarillo, mediante porciones de éter de 500 ml. Se lava los



extractos etéreos combinados con dos porciones de agua de 250 ml cada una y se les seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se separa por destilación el éter y se fracciona el residuo. La primera fracción, p.e. = 145 °C/0,03 mm (155 °C/0,2 mm), contiene 2-butiril-5-
5 -cloranisol. La segunda fracción, p.e. = 160-178 °C/0,03 mm (155-175 °C/0,2 mm), es 3-cloro-4-butirilfenol bastante puro. El rendimiento es 138 g de material que se solidifica rápidamente por enfriamiento. La recristalización de este material a partir de ciclohexano (aproximadamente 2 lt) proporciona un producto cristalino blanco, p.f. = 82,5-84 °C. Una segunda recristalización proporciona poco cambio en el punto de fusión. La cromatografía gas-líquido de este material indica que el producto es 3-cloro-4-butirilfenol y 2-butiril-5-clorofenol.
10

Análisis para $C_{10}H_{11}ClO_2$:

15 Calculado : C, 60,46; H, 5,58; Cl, 17,85;

Hallado : C, 60,15; H, 5,66; Cl, 17,77.

Etapa D: Clorhidrato de 3-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)butirilfenol.

En un frasco de fondo redondo de 100 ml, provisto de condensador y tubo de secado con cloruro de calcio, se carga 3-cloro-4-
20 -butirilfenol (36,6 g, 0,184 mol), clorhidrato de dimetilamina (20 g, 0,245 mol), paraformaldehído (7,2 g, 0,240 mol), ácido clorhídrico concentrado (0,75 ml) y etanol absoluto (30 ml), se somete a reflujo sobre baño de vapor durante 2 1/2 hr, y se filtra. Se enfría
25 la mezcla, se la diluye con agua (200 ml) y se la extracta con éter (porciones de 3 ml). La fase acuosa, a la cual se usa luego directamente en la Etapa E, comienza a depositar cristales de clorhidrato de 3-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)butirilfenol que tiene p.f. = 89-92 °C, después de recristalización a partir de agua.

30 Análisis para $C_{13}H_{18}NClO_2 \cdot HCl$:

3 1 1 1 1



Calculado : C, 53,43; H, 6,55; N, 4,79;

Hallado : C, 52,94; H, 6,48; N, 4,59.

Etapa E : 3-cloro-4-(2-metilenobutiril)fenol

5 Se trata la fracción acuosa obtenida de acuerdo con la
Etapa D, con 60 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de
sodio y se la mantiene a la temperatura ambiente durante 20 hr. Se
acidifica la mezcla de reacción al papel rojo Congo mediante ácido
clorhídrico concentrado, se la extracta tres veces con un total de
100 ml de éter y se la hace entonces básica mediante un exceso de
10 bicarbonato de sodio acuoso. Después de haberla mantenido a la tem-
peratura ambiente durante 20 hr, se acidifica la solución acuosa al
papel rojo Congo mediante ácido clorhídrico concentrado y se extrac-
ta tres veces con un total de 150 ml de éter. Se seca los extractos
etéreos combinados sobre sulfato de sodio y se evapora el éter bajo
15 presión reducida. Se destila el material residual, obteniéndose
21,7 g de 3-cloro-4-(2-metilenobutiril)fenol, p.e. = 173 °C/0,4 mm.

Análisis para $C_{11}H_{11}ClO_2$:

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

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

20

EJEMPLO II

2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol

Etapa A : 2,3-dicloroanisol

Se equipa un frasco de fondo redondo de 5 lt y 4 cuellos
con un agitador, termómetro, condensador de reflujo y dos embudos
de goteo. Se agrega 2,3-diclorofenol (400 g, 2,45 moles) é hidróxi-
do de sodio 10N (245 ml, 2,45 moles). La temperatura aumenta a 55
25 °C. Se calienta la mezcla hasta 80-85 °C sobre baño de vapor, se
dispone en uno de los embudos de goteo hidróxido de sodio 10N (613
ml, 6,15 moles) y sulfato de dimetilo (814 ml, 1083 g, 8,58 moles)
30 en el otro. Se agrega entonces simultáneamente la base y el sulfato



de dimetilo, por gotas, a través de 3 1/2 hr con agitación. Se continúa entonces durante 1 hr el calentamiento y la agitación. Se enfría entonces la mezcla y se agrega agua (2400 ml). Pronto se solidifica el aceite que se separa. Se recoge el sólido por filtración y se le disuelve en éter (1000 ml). Se extracta el filtrado con éter (600 ml), se combina las dos soluciones etéreas y se las seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el éter y se seca el residuo en un desecador a presión reducida sobre pentóxido de fósforo. El rendimiento es 428 g (98 %) de 2,3-dicloranisol, p.f. = 32-33°C.

10 Etapa B : 2,3-dicloro-4-butirilfenol

En un frasco de 4 cuellos provisto de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo (protegido por un tubo con cloruro de calcio) y un manguito Gooch que lleva un frasco Erlenmeyer de 250 ml que contiene cloruro de aluminio anhidro (160 g, 1,2 moles), se dispone cloruro de butirilo (128,0 g, 1,2 moles), 2,3-dicloranisol (197,7 g, 1,11 moles) preparado en la manera descrita en la Etapa A, y bisulfuro de carbono (400 ml). Mientras se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo, se agrega el cloruro de aluminio por pequeñas porciones con agitación a un régimen tal que la temperatura de la mezcla de reacción no excede de 20 a 25 °C. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hr, luego en un baño de agua a 55 °C durante 45 min, y se la mantiene entonces a la temperatura ambiente durante la noche.

25 Se agrega entonces n-heptano (400 ml) y cloruro de aluminio (160 g, 1,2 moles). Se ajusta el condensador para destilación, se agita la mezcla y se la calienta en un baño de agua calentado mediante un baño de vapor, y se separa por destilación el bisulfuro de carbono. Se agrega una segunda porción de heptano (400 ml), 30 se ajusta el condensador para reflujo, se agita la mezcla de reaco-

3 9 9 5



ción y se la calienta en un baño a 80 °C durante 3 hr, dejándola luego enfriar. Se decanta el hexano y se hidroliza el residuo mediante la lenta adición de una solución de ácido clorhídrico concentrado (120 ml) en agua (1500 ml). Se recoge mediante filtración con succión el sólido de color castaño que se separa, se le lava bien con agua y se le disuelve en éter. Se extracta dos veces la solución etérea con un total de 2 lt de hidróxido de sodio al 5 % Se agita el extracto de hidróxido de sodio con carbón decolorante (Norite) (2 a 3 cucharitas de té) y se filtra por succión a través de almohadilla de tierra de diatomeas (Super-Cel). Por acidificación, se separa un sólido de color castaño claro. Se le recoge por filtración, se le lava con agua y se le seca a 100 °C durante 3 hr.

Se disuelve en benceno caliente (1 lt) el sólido así secado y se separa por filtración el material insoluble. Por enfriamiento se separa un sólido levemente coloreado. Se le disuelve en benceno caliente (750 ml), se deja enfriar la solución hasta la temperatura ambiente y se la enfría entonces hasta 10 °C en un refrigerador. Se recoge por filtración el producto (203 g, 85 %), p.f. = 109-110,5 °C. Se retoma el producto en 1500 ml de benceno caliente, se le trata con carbón decolorante (Norite) y se filtra. Por enfriamiento, se separa un sólido blanco al cual se identifica como 2,3-dicloro-4-butililfenol (180 g, 75 %), p.f. = 109-110 °C.

Análisis para $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 51,52; H, 4,32; Cl, 30,42;

Hallado : C, 51,70; H, 4,24; Cl, 30,32.

Etapa C : Clorhidrato de 2,3-dicloro-4-(2-(dimetilaminometil)butiril)fenol.

Durante 3 hr se combina y se calienta bajo reflujo, protegido contra la humedad, 2,3-dicloro-4-butililfenol (46.62 g, 0,2 mol), paraformaldehído (12,01 g, 0,4 mol), clorhidrato de dimetila-



mina (32,62 g, 0,4 mol), ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y etanol absoluto (46 ml).

5 Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se concentra la solución de reacción bajo presión reducida hasta un aceite viscoso. Se tritura el aceite residual con agua (150 ml) y se le filtra para separar un sólido blanco que se comprueba que es el fenol de partida (recuperado 29 %). Se extrae el filtrado acuoso con éter y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida de manera de obtener 62,3 g de clorhidrato de 2,3-dicloro-4-(2-dimetilaminometil)butirilfenol, que es un sólido blanco, p.f. = 130-150 °C.

Dos recrystalizaciones a partir de etanol absoluto proporcionan 27,3 g (42 %) de clorhidrato de 2,3-dicloro-4-(2-(dimetilaminometil)butirilfenol, p.f. = 156-159 °C.

15 Análisis para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ (HCl) :

Calculado : C, 47,80; H, 5,55; N, 4,29;

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

Etapa D : 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutirilfenol

20 Se disuelve clorhidrato de 2,3-dicloro-4-(2-(dimetilaminometil)butirilfenol (1,0 g, 0,00306 mol) en agua (25 ml) y se hace básica la solución mediante el agregado de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se calienta la solución incolora sobre baño de vapor (80 a 90 °C) durante 30 min, se la enfría y se la hace ácida al papel de ensayo rojo Congo mediante la adición de ácido clorhídrico 6N. Se extrae con éter el semisólido resultante y se secan los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el éter bajo presión reducida de manera de obtener 0,65 g (87 %) de un sólido blanco, p.f. = 82-84 °C.

30 Dos recrystalizaciones a partir de hexano proporcionan prismas blancos de 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutirilfenol, p.f. =



84-85 °C.

Análisis para $C_{11}H_{10}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 53,90; H, 4,11; Cl, 28,93;

Hallado : C, 53,78; H, 3,96; Cl, 29,03.

5

EJEMPLO III

2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenol

Etapa A : 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)fenol

Se prepara este producto substancialmente mediante el mismo método que el descrito en el Ejemplo II, Etapa B, usando los reactivos enumerados a continuación :

10

2,3-Dicloroanisol (ver Ejemplo II, Etapa A)	53,11 g (0,3 mol)
Cloruro de 2-etilbutirilo	80,77 g (0,6 mol)
Bisulfuro de carbono	350,00 ml
Cloruro de aluminio	80,00 g (0,6 mol)

15

La destilación del aceite residual proporciona 34,45 g (44 %) del producto, p.e. = 140-142 °C/0,5 mm. Después de tres recristalizaciones a partir de hexano, se obtiene agujas blancas a las cuales se identifica como 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)fenol, p.f. = 85-86 °C.

20

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.

Etapa B : 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)fenol

25

A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)fenol (522 mg, 0,002 mol) en ácido acético glacial (15 ml) se agrega una solución de bromo (319 mg, 0,002 mol) en ácido acético glacial (5 ml), por gotas, a través de un periodo de 15 min (se inicia la reacción agregando una gota de solución de ácido bromhídrico al 48 % al comienzo del periodo de adición). Se continúa la agitación durante otros 15 min a la temperatura ambiente.

30

31200



Se vierte la solución incolora de reacción en agua (80 ml) que contiene bisulfito de sodio (80 mg). Se recoge el sólido blanco resultante, se le lava con agua y se le seca. El rendimiento es 643 mg (95 %) de producto, p.f. = 120,5-122,5 °C. La recristalización a partir de una mezcla de hexano y benceno proporciona prismas de 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)fenol, p.f. = 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, 3,93; Br, 23,38; Cl, 20,74.

Etapa C : 2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenol

Durante 2 1/2 hr se calienta sobre baño de vapor, con agitación, una mezcla de 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)fenol (430 mg, 0,00126 mol), cloruro de litio (160 mg, 0,00378 mol) y dimetilformamida (3 ml).

Con agitación se vierte en agua (45 ml) la solución de reacción enfriada. Se recoge el sólido blanco resultante, se le lava con agua y se le seca. El rendimiento es 308 mg (95 %), p.f. = 117-119 °C. Dos recristalizaciones a partir de una mezcla de hexano y benceno proporcionan prismas de 2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenol, p.f. = 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.

25

EJEMPLO IV

2,3-dimetil-4-(2-metilenobutiril)fenol

Etapa A : 2,3-dimetil-4-butirilfenol

A una solución bien agitada de cloruro de butirilo (60 g, 0,5 mol) y 2,3-dimetilanol (68,09 g, 0,5 mol) en bisulfuro de car-



bono (250 ml), se agrega cloruro de aluminio (66,6 g, 0,5 mol) por porciones durante 1 hr. La reacción es muy vigorosa y se desprende cloruro de hidrógeno. Una vez transcurrida la reacción inicial, se calienta la mezcla en un baño de agua a 55 °C durante 1 1/2 hr. Se agrega entonces una segunda porción de cloruro de aluminio (66,6 g) seguido por 200 ml de heptano y 2 ml de dimetilformamida. Se ajusta el condensador para destilación descendente y se destila el bisulfuro de carbono. Se agrega heptano (100 ml) y se calienta la mezcla a 90-100 °C durante 3 1/2 hr. Después de enfriar al frasco en un baño de hielo, se decanta el heptano. Se hidroliza la mezcla, en el frasco, mediante el agregado de hielo (400 g) seguido por la adición de ácido clorhídrico concentrado (100 ml). Se extrae con éter el material gomoso negro que se forma. Se lava el extracto estereó con ácido clorhídrico 6N y agua. Se evapora el éter y se calienta el residuo a 90-100 °C con hidróxido de sodio al 5 % (500 ml) durante 3 hr para hidrolizar cualquier éster fenólico que esté presente. Se extrae con éter la mezcla enfriada y se filtra la solución acuosa básica, así obtenida, a través de una capa de Super-Cel y se acidifica con ácido clorhídrico. Se cristaliza a partir de benceno (125 ml) el sólido que se separa, de manera de obtener 32 g de 2,3-dimetil-4-butirilfenol que tiene p.f. = 100-102 °C.

Análisis para $C_{12}H_{16}O_2$:

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

Hallado : C, 74,59; H, 7,89.

25 Etapa B : Clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(2-(piperidinometil)butirilfenol.

A 90-100 °C, durante 3 1/2 hr, se mezcla y se calienta 2,3-dimetil-4-butirilfenol (15,6 g, 0,08 mol), clorhidrato de piperidina (9,22 g, 0,08 mol), paraformaldehído (2,4 g, 0,08 mol) y ácido acético glacial (1 ml). Se extrae entonces la mezcla con 500



ml de agua hirviente, se enfría la mezcla acuosa, se la extracta con éter y se la hace básica mediante el agregado de bicarbonato de sodio sólido. Se retoma en éter el aceite que se separa. Se seca la solución sobre sulfato de sodio y se la acidifica con cloruro de hidrógeno alcohólico para obtener 18 g de clorhidrato de 2,3-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(piperidinometil)butiril/fenol, p.f. = 132-137 °C. Después de secar sobre pentóxido de fósforo a una presión de 1 mm durante un periodo de 24 hr, el clorhidrato de 2,3-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(piperidinometil)butiril/fenol tiene p.f. = 158-162 °C.

10

Análisis para $C_{18}H_{28}ClNO_2$:

Calculado : C, 66,33; H, 8,66; N, 4,30;

Hallado : C, 66,00; H, 8,38; N, 4,27.

Etapa C : Ioduro de 1- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetil-4-hidroxi-benzoil)butil/-1-metilpiperidinio

15

Se suspende en agua clorhidrato de 2,3-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(piperidinometil)butiril/fenol (18,0 g, 0,055 mol) y se hace básica la mezcla mediante el agregado de solución de bicarbonato de sodio al 10 %. Se extracta con éter el aceite que se separa, se seca el extracto etéreo y se le evapora. Al aceite residual se agrega 150 ml de alcohol absoluto y 36 ml de ioduro de metilo. Después de someter a reflujo durante 1 1/2 hr, se enfría la mezcla y se agrega éter absoluto hasta que ya no se forma precipitado. Pronto solidifica el aceite que se separa. La recristalización del sólido a partir de etanol absoluto proporciona ioduro de 1- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetil-4-hidroxi-benzoil)butil/-1-metilpiperidinio, p.f. = 195-196 °C.

25

Análisis para $C_{19}H_{30}INO_2$:

Calculado : C, 52,90; H, 7,00; N, 3,25;

Hallado : C, 53,13; H, 6,98; N, 3,45.

Etapa D : 2,3-dimetil-4-(2-metilenobutiril)fenol

30

Se disuelve el ioduro de 1- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetil-4-hidroxi-



benzoil)butil-1-metilpiperidinio, obtenido de acuerdo con la Etapa C, en 4 lt de agua y se hace básica la solución mediante bicarbonato de sodio, se la calienta a 80-90 °C durante 1/2 hr, se la enfría y se la acidifica con ácido clorhídrico. Se cristaliza el sólido, que así se separa, a partir de un gran volumen de ligroína de manera de obtener 4,46 g de 2,3-dimetil-4-(2-metilenobutiril)fenol, p.f. = 73-74 °C.

Análisis para $C_{13}H_{16}O_2$:

Calculado : C, 76,44; H, 7,90;

Hallado : C, 76,61; H, 7,81.

EJEMPLO V

3-cloro-4-(2-metilenopropionil)fenol

Etapa A : 3-cloro-4-propionilfenol

Substituyendo el cloruro de butirilo utilizado en el Ejemplo I, Etapa B, por una cantidad equimolar de cloruro de propionilo, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en las Etapas B y C del Ejemplo I, se obtiene 3-cloro-4-propionilfenol, p.f. = 92-93 °C.

Análisis para $C_9H_9ClO_2$:

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

Hallado : C, 58,37; H, 5,26; Cl, 18,95.

Etapa B : 3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)propionil/fenol

Durante 2 hr se somete a reflujo una solución de 3-cloro-4-propionilfenol (34,0, 0,184 mol) preparada en la manera descrita en la Etapa A, paraformaldehído (7,2 g, 0,24 mol), clorhidrato de dimetilamina (20,0 g, 0,245 mol) y 0,75 ml de ácido clorhídrico concentrado en etanol absoluto (30 ml). Por enfriamiento, se separa 3-cloro-4-2-(dimetilaminometil)propionil/fenol bajo la forma de un sólido granulado. Se enloda el sólido con etanol absoluto (50 ml), se le recoge por filtración y se le lava con éter de manera de ob-



tener 35,1 g de 3-cloro-4-(2-(dimetilaminometil)propionil)fenol.
Despues de cristalización a partir de alcohol absoluto, el producto tiene p.f. = 145-146 °C.

Análisis para $C_{12}H_{17}Cl_2NO_2$:

5 Calculado : C, 51,81; H, 6,16; N, 5,03;

Hallado : C, 51,95; H, 6,21; N, 5,15.

Etapa C : 3-cloro-4-(2-metilenopropionil)fenol

Se disuelve 3-cloro-4-(2-(dimetilaminometil)propionil)fenol (20,25 g, 0,073 mol) en una cantidad mínima de agua (70 ml) y se agrega 10 % de bicarbonato de sodio (20 ml). Despues de 1/2 hr se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico y se extracta con éter el sólido pastoso amarillo que se separa. Se hace nuevamente básica la fase acuosa mediante el agregado de bicarbonato de sodio sólido, se la mantiene a la temperatura ambiente durante 16 hr y se la acidifica y extracta con éter. Se seca los extractos etéreos combinados sobre sulfato de sodio y se los evapora. Se cristaliza el residuo a partir de éter-ligroína de manera de obtener 7,8 g de 3-cloro-4-(2-metilenopropionil)fenol, p.f. = 75,5-76,5 °C.

Análisis para $C_{10}H_9ClO_2$:

20 Calculado : C, 61,08; H, 4,61; Cl, 18,03;

Hallado : C, 60,75; H, 4,81; Cl, 17,91.

EJEMPLO VI

2,4-dimetil-5-(2-metilenobutiril)fenol

Etapa A : 2,4-dimetil-5-butililfenol

25 A 5 °C se diazoa, mediante 46 g (0,67 mol) de nitrito de sodio, 2,4-dimetil-5-aminobutirofenona (119,5 g, 0,63 mol) \overline{C} . A. 16: p. 414⁵⁾ en una solución de 190 cm³ de ácido sulfúrico y 945 cm³ de agua. Se calienta entonces sobre baño de vapor durante 30 min la solución de sal de diazonio resultante. El fenol se separa
30 bajo la forma de un aceite que cristaliza cuando se enfría la mez-



5 cla y se retoma dicho producto en éter, se le extracta en una solución al 5 % de hidróxido de sodio y se la reprecipita por acidificación mediante ácido clorhídrico diluido. La recristalización a partir de etanol proporciona 76,5 g de 2,4-dimetil-5-butirilfenol, p.f. = 95-100 °C. Una pequeña muestra, recristalizada a partir de etanol para su análisis, de p.f. = 100,5-102 °C.

 Análisis para $C_{12}H_{16}O_2$:

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

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

10 Etapa B : 2,4-dimetil-5-(2-metilenobutiril)fenol

 Substituyendo el 3-cloro-4-butirilfenol de la Etapa D del Ejemplo I por el 2,4-dimetil-5-butirilfenol de la Etapa A del presente Ejemplo, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicho Ejemplo I, Etapa D, se prepara el compuesto clorhidrato de 2,4-dimetil-5-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenol; se trata entonces esta amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo I para producir el compuesto 2,4-dimetil-5-(2-metilenobutiril)fenol.

EJEMPLO VII

20 3-(2-metilenopropionil)-4-clorofenol

Etapa A : 2'-cloro-5'-nitropropiofenona

 Se agrega 2'-cloropropiofenona (84,5 g, 0,5 mol) a 300 cm³ de ácido nítrico fumante (d.l.4) a una temperatura de 5 a 10 °C durante 18 min. Se deja reposar la mezcla a 0-5 °C durante 30 min y luego se la vierte en agua enfriada con hielo. Se recristaliza el producto sólido a partir de alcohol isopropílico de manera de obtener 75 g de 2'-cloro-5'-nitropropiofenona, p.f. = 52-56 °C. Después de recristalización a partir de alcohol isopropílico, el producto tiene p.f. = 54-56 °C.

30 Análisis para $C_9H_8ClNO_4$:



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

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

Etapa B : 2'-cloro-5'-aminopropiofenona

5 Se agrega una solución de 2'-cloro-5'-nitropropiofenona (25,9 g, 0,121 mol) en 60 cm³ de ácido acético, a 240 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 7,5N en la cual se ha disuelto 100 g de dihidrato de cloruro estannoso. Se calienta la solución durante 1 hr sobre baño de vapor y se la hace entonces básica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. Se retoma entonces el

10 producto aceitoso en éter y se le evapora para obtener 18,0 g de un aceite amarillo identificado como 2'-cloro-5'-aminopropiofenona. Se purifica este material recogiendo la fracción que tiene p.e. = 143-146 °C/0,5 mm.

Análisis para C₉H₁₀ClNO :

15 Calculado : C, 58,86; H, 5,49; N, 7,64;

Hallado : C, 59.10; H, 5,58; N, 7,54.

Etapa C : 3-propionil-4-clorofenol

20 Se disuelve 2'-cloro-5'-aminopropiofenona (48,5 g, 0,26 mol) en 192 cm³ de agua y 26 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, y se diazoa mediante una solución de 17,9 g (0,26 mol) de nitrito de sodio en 40 cm³ de agua. Se agrega entonces la mezcla de diazonio por gotas a través de 30 min a una mezcla agitada de 340 cm³ de ácido sulfúrico 1N que contiene 48,0 g de pentahidrato de sulfato cúprico, y 250 cm³ de tolueno.

25 Se separa entonces la capa toluénica, se la extracta con una solución al 5 % de hidróxido de sodio, se la acidifica con ácido clorhídrico de manera de obtener un producto aceitoso, y se purifica este último mediante destilación. En esta manera se obtiene 13,0 g de 3-propionil-4-clorofenol, p.e. = 135-140 °C/0,5 mm.

30 Etapa D : 3-(2-metilenopropionil)-4-clorofenol



Substituyendo el 3-cloro-4-butirilfenol de la Etapa D del Ejemplo I por el 3-propionil-4-clorofenol de la Etapa C del presente Ejemplo, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicha Etapa D del Ejemplo I, se prepara el compuesto clorhidrato de 3-[2-(dimetilaminometil)propionil]-4-clorofenol, y se trata esta amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo I para producir el compuesto 3-(2-metilenopropionil)-4-clorofenol.

EJEMPLO VIII

10 2-(2-metilenobutiril)-3,5-diclorofenol

Etapa A : 2-butiril-3,5-diclorofenol

A una solución de 3,5-diclorofenol (24,4 g, 0,15 mol) en 60 cm³ de piridina se agrega, a través de un periodo de 15 min y bajo enfriamiento sobre baño de hielo, 19,3 g (0,18 mol) de cloruro de butirilo. Se deja reposar la mezola durante 1 hr a la temperatura ambiente y se la diluye entonces con 300 cm³ de agua. Se retoma entonces el producto aceitoso en éter y se lava completamente la solución etérea con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca y se evapora el éter de manera que queda 33,2 g del éster de ácido butírico de 3,5-diclorofenol bajo la forma de un líquido.

Se mezcla el éster de ácido butírico de 3,5-diclorofenol con 38,5 g (0,29 mol) de cloruro de aluminio y se calienta la mezcla durante 1,6 hr sobre baño de vapor. Se vierte entonces la mezcla de reacción sobre hielo y se recristaliza el producto sólido, así obtenido, a partir de ligroina para obtener 21,5 g de 2-butiril-3,5-diclorofenol, p.f. = 45-48 °C. Una pequeña muestra, recristalizada más todavía a partir de ligroína, tiene un punto de fusión constante de 47-48 °C.

Análisis para C₁₀H₁₀Cl₂O₂ :

30 Calculado : C, 51,52; H, 4,32;
 Hallado : C, 52,37; H, 4,35.



Etapa B : 2-(2-metilenobutiril)-3,5-diclorofenol

Substituyendo el 3-cloro-4-butirilfenol de la Etapa D del Ejemplo I por el 2-butiril-3,5-diclorofenol de la Etapa A del presente Ejemplo, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicha Etapa D del Ejemplo I, se prepara el compuesto clorhidrato de 2-(2-dimetilaminometil)butiril-3,5-diclorofenol; se trata entonces esta amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo I de manera de producir el compuesto 2-(2-metilenobutiril)-3,5-diclorofenol.

10

EJEMPLO IX

2,4-dicloro-3-(2-metilenobutiril)fenol

Etapa A : Alcohol 2,6-dicloro-3-metoxi-a-propilbencílico.

Se agrega 2,6-dicloro-3-metoxibenzaldehido (109 g, 0,53 mol) a una solución de bromuro de propilmagnesio [que se prepara mediante la reacción de 72,4 g (0,59 mol) de bromuro de propilo con 14,4 g (0,59 mol) de magnesio/ en 600 cm³ de éter a través de un periodo de 1/2 hr. Se somete la mezola a reflujo durante 1 1/2 hr y se la vierte en ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo. Se separa entonces la capa etérea, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora de manera de obtener 126 g de un aceite amarillo al cual se identifica como alcohol 2,6-dicloro-3-metoxi-a-propilbencílico.

15

20

Etapa B : 2',6'-dicloro-3'-metoxibutiropfenona

Durante 1 hr se calienta sobre baño de vapor una solución de alcohol 2,6-dicloro-3-metoxi-a-propilbencílico (126 g, 0,51 mol) y dihidrato de bicromato de sodio (98,5 g, 0,33 mol) en 150 cm³ de agua y 400 cm³ de ácido acético. Se diluye la solución mediante 2,5 lt de agua de manera de producir un producto aceitoso al cual se retoma entonces en éter, se lava la solución etérea con agua y solución de bicarbonato de sodio, y se la seca entonces so-

25

30

312251



bre sulfato de sodio. La evaporación del éter proporciona 119 g de 2',6'-dicloro-3'-metoxibutiropfenona bajo la forma de un aceite amarillo.

Etapa C : 2,4-dicloro-3-butililfenol

5 Durante 2 1/2 hr se agita y calienta sobre baño de vapor por una mezcla de 2',6'-dicloro-3'-metoxibutiropfenona (119 g, 0,48 mol) y cloruro de aluminio (191 g, 1,44 moles) en 600 cm³ de heptano. Se decanta el heptano a partir del precipitado viscoso y se hidroliza el precipitado mediante la adición de hielo en ácido
10 clorhídrico diluido. Se retoma entonces el éter el producto aceitoso así obtenido y se le purifica por destilación de manera de obtener 76,5 g de 2,4-dicloro-3-butililfenol, p.e. = 148-150 °C/1,5 mm, $n_D^{26} = 1,5558$.

Análisis para C₁₀H₁₀Cl₂O₂ :

15 Calculado : C, 51,52; H, 4,32;
Hallado : C, 51,67; H, 4,57.

Etapa D : 2,4-dicloro-3-(2-metilenobutilil)fenol



Substituyendo el 3-cloro-4-butililfenol de la Etapa D del Ejemplo I por el 2,4-dicloro-3-butililfenol de la Etapa C del
20 presente Ejemplo, es siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicha Etapa D del Ejemplo I, se prepara el compuesto clorhidrato de 2,4-dicloro-3-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenol; se trata esta amina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo I para producir el compuesto 2,4-dicloro-3-(2-
25 metilenobutilil)fenol.

Substituyendo al reactivo 2,3-dicloro-4-butililfenol de la Etapa C del Ejemplo II por el 4-alcanoil-fenol apropiado, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en las Etapas C y D, se prepara los correspondientes compuestos de 4-(2-metilenalca-
30 noil)fenol. La siguiente ecuación, en la cual el radical x represen-



ta un entero que tiene un valor de 1 ó es un número mayor que 1, ilustra a dicho proceso. La Tabla I ilustra los reactivos 4-alcanoil fenol del proceso y los productos metileno substituidos así obtenidos.

TABLA I

Ej.	R	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶
X	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \\ \text{-CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	H	Cl	H	H
XI	$\text{-C}_2\text{H}_5$	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$		H	H
XII	-CH_2 	H	Cl	H	H
XIII		H	Cl	H	H
XIV	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \quad \diagup \\ \text{-CH} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	H	Cl	H	H
XV	$\text{-C}_2\text{H}_5$	-CH=CH-CH=CH-		H	H
XVI	$\text{-C}_2\text{H}_5$	-CH_3	Cl	H	H
XVII	$\text{-C}_2\text{H}_5$	Cl	-CH_3	H	H
XVIII	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	H
XIX	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cl	Cl	H	H
XX	$\text{-CH}_2\text{-CF}_3$	-CH_3	-CH_3	H	H
XXI	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CF}_3 \end{array}$	H	-CH_3	H	H
XXII	$\text{-C}_2\text{H}_5$	-CH_3	-CH_3	-CH_3	H
XXIII	$\text{-C}_2\text{H}_5$	-CH_3	-CH_3	-CH_3	-CH_3

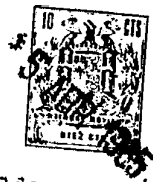
Además de su utilidad como agentes diuréticos y saluréticos, los 4-acriloilfenoles de la presente invención son también al-



tamente útiles como intermedios químicos en la preparación de ácidos [4-(2-alkilidenalcanoil)fenoxi]acéticos. En consecuencia, los 4-acrilóilfenoles aquí descritos reaccionan con éster de ácido diazoacético, ácido 2-haloacético ó el derivado éster de ácido 2-haloacético, para producir correspondientes productos ácido [4-(2-alkilidenalcanoil)fenoxi]acético. Los estudios farmacológicos de los ácidos [4-(2-alkilidenalcanoil)fenoxi]acéticos, así producidos, demuestran que poseen también propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas, y que por lo tanto son útiles en el tratamiento de muchas enfermedades resultantes de una excesiva retención de electrolitos y retención de fluidos.

Los productos de la presente invención pueden ser administrados en dosis terapéuticas en vehículos convencionales como ser, por ejemplo, mediante administración oral bajo la forma de una tableta como así también mediante inyecciones endovenosas. Se puede variar las dosis de los 4-acrilóilfenoles sobre una amplia gama, y para esta finalidad se puede poner a disposición del médico tabletas marcadas para su división, que contienen 25,50, 100, 150, 250, y 500 mg del ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosis de acuerdo con el paciente individual. Estas dosis se encuentran netamente por debajo de las dosis tóxicas ó letales de los compuestos.

Se puede preparar una forma de dosis unitaria apropiada, de los productos de la presente invención, mezclando 50 mg de un producto de 4-acrilóilfenol con 150 mg de lactosa, y disponiendo los 200 mg de esta mezcla en una cápsula de gelatina N° 3. En una manera similar, empleando mayor cantidad del ingrediente activo y menor cantidad de lactosa, se puede disponer otras formas de dosis en cápsulas de gelatina N° 3 y, en el caso que fuera necesario mezclar entre sí más de 200 mg de ingredientes, se podrá emplear cáps-



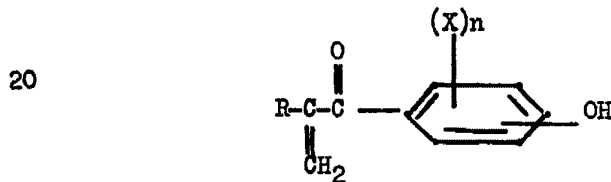
sulas de mayor tamaño. Se puede preparar tabletas, píldoras u otras
 dosis unitarias deseadas comprimidas, para incorporarles los com-
 puestos de la presente invención mediante métodos convencionales y,
 si así fuera conveniente, se las podrá formular como elixires ó co-
 5 mo soluciones inyectables, mediante métodos ya conocidos para los
 farmacéuticos.

Tambien está comprendida dentro del alcance de la presen-
 te invención la combinación de dos o más de los compuestos de la
 presente invención en una forma de dosis unitaria o la combinación
 10 de uno o más de los compuestos con otros diuréticos conocidos ó con
 otros agentes terapéuticos y / ó nutritivos deseados, en forma de
 dosis unitaria.

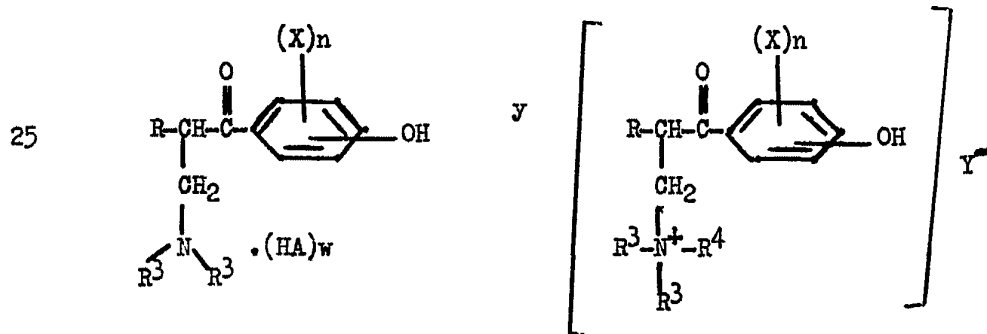
N O T A
 =====

15 Se reivindica como objeto de la presente Patente de In-
 vención:

1. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más con-
 cretamente un compuesto de la fórmula :

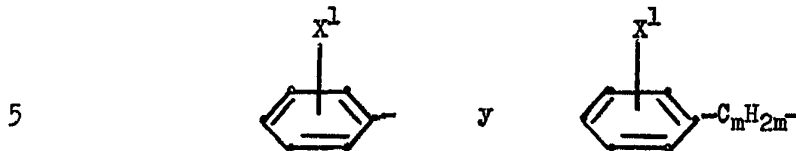


que comprende la descomposición de un compuesto elegido del grupo
 que consiste en un compuesto de la fórmula :





donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo,



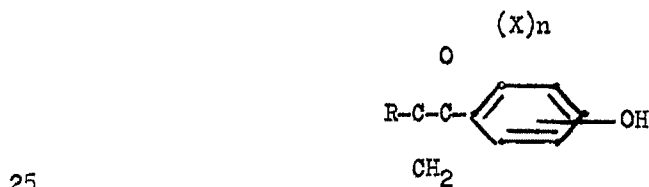
donde X^1 es, en cada caso, un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior, y m es un entero que tiene un valor de 1 a 5, R^3 es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior y, cuando se la considera juntamente con el átomo de nitrógeno al cual está unida, forma un grupo heterocíclico mononuclear, R^4 representa un radical hidrocarbilo, X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y, cuando estén substituidos sobre átomos de carbono adyacentes del núcleo de benceno, dos radicales X pueden combinarse para formar una cadena hidrocarbilo que contiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación, Y^- representa un anión, HA es un ácido elegido del grupo que consiste en ácidos orgánicos o inorgánicos capaces de formar sales con aminas, W es un entero que tiene un valor de 0 a 1 y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

10

15

20

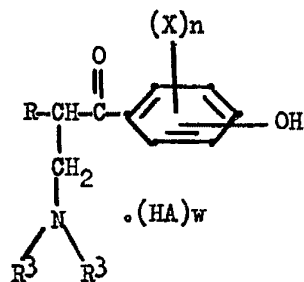
2. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



que comprende la descomposición de un compuesto de la fórmula :



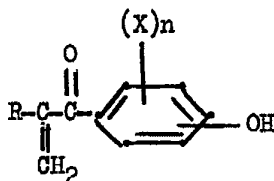
5



donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior, trihalometilalquilo inferior y cicloalquilo, R³ representa alquilo inferior, X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior, HA es un ácido elegido del grupo que consiste en ácidos orgánicos o inorgánicos capaces de formar sales con aminas, w es un entero que tiene un valor de 0 a 1, y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

15

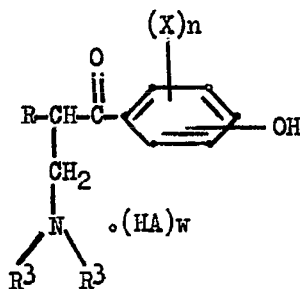
3. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



20

que comprende la descomposición de un compuesto de la fórmula :

25



donde el radical R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior y trihalometilalquilo inferior, R³ representa alquilo inferior, X representa uno o más radicales similares o no si-



milares elegidos del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior, HA es un ácido elegido del grupo que consiste en ácidos orgánicos o inorgánicos capaces de formar sales con aminas, w es un entero que tiene un valor de 0 a 1, y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

4. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 3-cloro-4-(2-metilenobutiril)fenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 3-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)butiril/phenol con una base.

5. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 2,3-dicloro-4-(metilenobutiril)fenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 2,3-dicloro-4- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)butiril/phenol con una base.

6. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 2,3-dimetil-4-(2-metilenobutiril)fenol, que comprende tratar un haluro de 1- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetil-4-hidroxibenzofil)butil/1-metil-piperidinio con una base.

7. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 3-cloro-4-(2-metilenopropionil)fenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 3-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)propionil/phenol con una base.

8. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 2,4-dimetil-5-(2-metilenobutiril)fenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 2,4-dimetil-5- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)butiril/phenol con una base.

9. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 3-(2-metilenopropionil)-4-clorofenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 3- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)propionil/4-clorofenol con una base.

10. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más con-

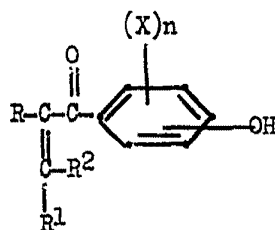


cretamente 2-(2-metilenobutiril)-3,5-diclorofenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 2-(2-dimetilaminometil)-butiril-3,5-diclorofenol con una base.

11. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 2,4-dicloro-3-(2-metilenobutiril)fenol, que comprende tratar una sal ácida de adición de 2,4-dicloro-3-2-(dimetilaminometil)butiril/fenol con una base.

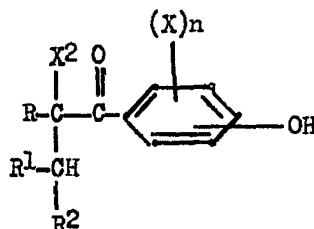
12. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

10



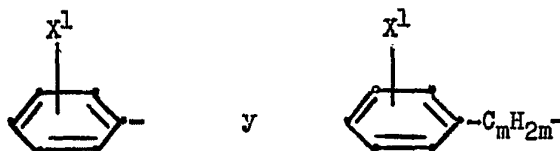
que comprende tratar un compuesto de la fórmula :

15



20

con un agente dehidrohalogenante, donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo,



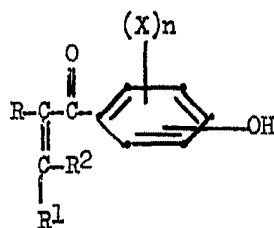
25

donde X¹ es, en cada caso, un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior, m es un entero que tiene un valor de 1 a 5, R¹ y R² representan cada una un miembro

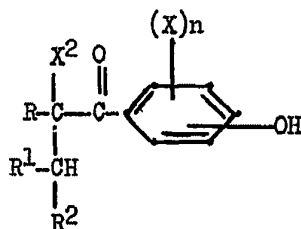


elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y, cuando están substituidos sobre átomos de carbono adyacentes del núcleo de benceno, dos radicales X pueden estar combinados formando una cadena hidrocarbílano que contiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación, X² representa un átomo de halógeno y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

13. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

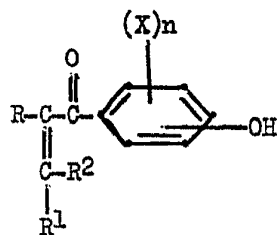


15 que comprende tratar un compuesto de la fórmula :

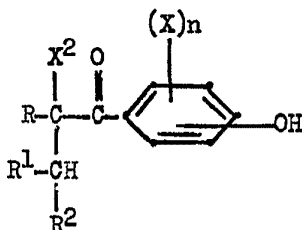


20 con un agente dehidrohalogenante, donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior, trihalometilalquilo inferior y cicloalquilo, R¹ y R² representan cada una un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior, X² representa un átomo de halógeno, y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

14. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



5 que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula :



10 con un agente dehidrohalogenante, en que R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior y trihalometilalquilo inferior, R¹ y R² representan cada una un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, X representa uno o más radicales similares o no similares elegidos del grupo que

15 consiste en halógeno y alquilo inferior, X² representa un átomo de halógeno, y n es un entero que tiene un valor de 1 a 4.

15. - Procedimiento para preparar acilfenoles, y más concretamente 2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenol, que comprende la reacción de 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)fenol con un

20 agente dehidrohalogenante.

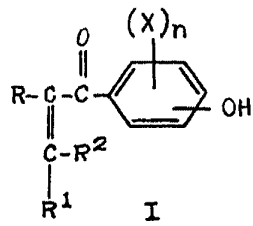
16. - Procedimiento para preparar acilfenoles.

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

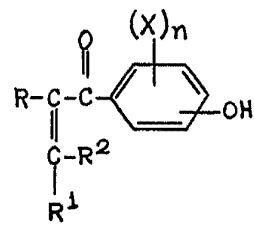
BARCELONA,

P. M.

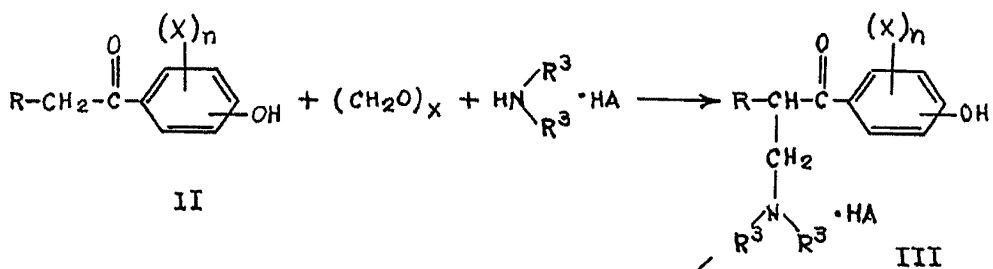
8736



FORMULA 1

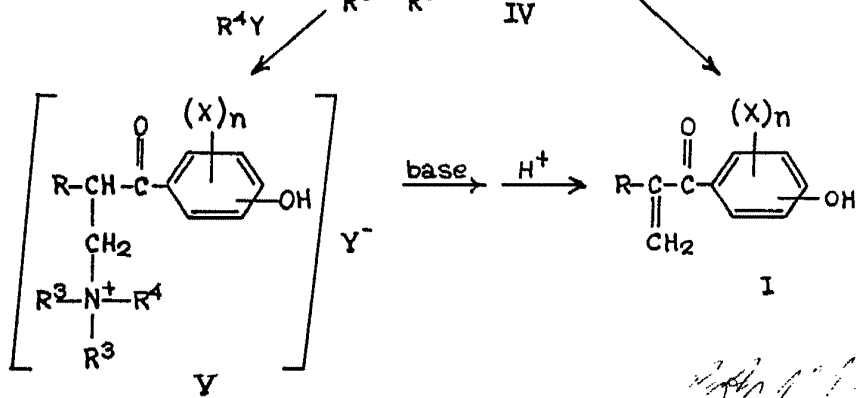
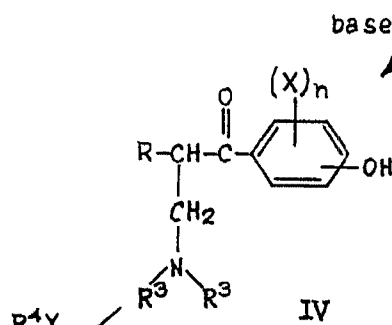


FORMULA 2

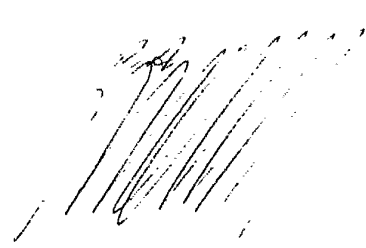


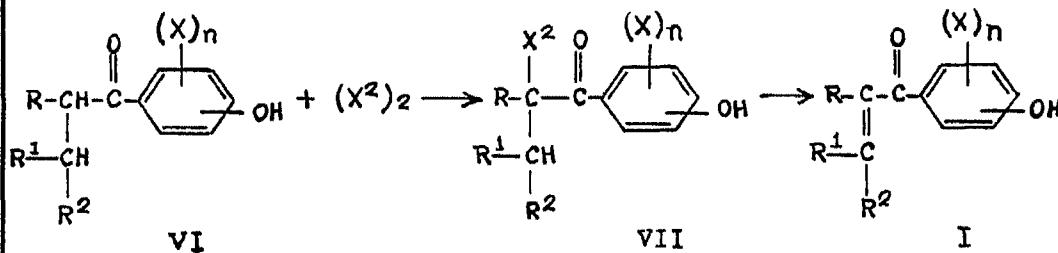
II

III

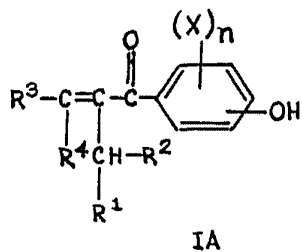


FORMULAS 3

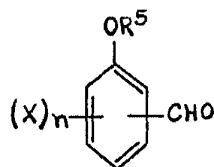




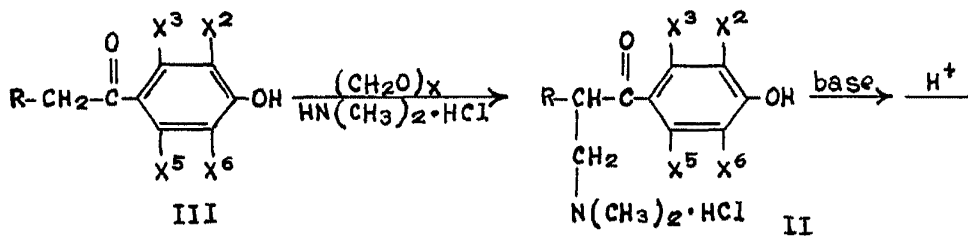
FORMULAS 4



FORMULA 5



FORMULA 6



FORMULAS 7

