

314458



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

a favor de

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

por:

"Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis".

-----:OO:-----

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

La presente invención se relaciona con un nuevo procedi-
miento para preparar ácidos [(2-alkylidencalcanyl)phenoxy]acéticos,
que son compuestos que poseen propiedades diuréticas, natriuréticas
y cloruréticas y que son por lo tanto útiles en el tratamiento de



muchas dolencias resultantes de una retención excesiva de electrolitos, por ejemplo en el tratamiento de hipertensión, edemas y otras condiciones asociadas con la retención de electrolito y fluido.

5 Los estudios farmacológicos de los productos de la presente invención demuestran que pueden efectuar una excreción de más electrolito de la que podría ser excretada por la acción de los agentes diuréticos conocidos; por consiguiente, aunque la mayoría de los diuréticos conocidos alcanzan un umbral ó máximo en la cantidad
10 de electrolito cuya excreción pueden provocar, los compuestos de la presente invención pueden provocar un aumento significativo en este valor de umbral.

 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se hidroliza un compuesto de la fórmula I, que se ilustra más adelante, que contiene un grupo hidrolizable, -Y, es decir un grupo
15 hidrocarbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o di-substituido, ciano, trihalometilo, trialcóximetilo, cloroformilo o carboniloxicarbonilo, es decir $(-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-)_1/2$, etc., a su correspondiente ácido $\llbracket(2\text{-alquilidencalcancoil})\text{fenoxi}\rrbracket$ acético. En general, el
20 procedimiento es aplicable a cualquier reactivo de esta clase en el cual se puede hidrolizar el grupo funcional al radical carboxilo (es decir $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{OH}$) aunque, más particularmente, la presente invención se relaciona con la conversión de compuestos que contienen un grupo hidrocarbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o di-
25 substituido o ciano, a los correspondientes derivados carboxilo substituidos de dichos compuestos. Se puede ilustrar el procedimiento mediante la ecuación representada por la Fórmula I en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo metilo,
30 etilo, propilo, etc., alquilo inferior substituido con halógeno



tal como alquilo inferior trihalometilo substituido, por ejemplo
 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroisopropilo, 3,3,3-tricloro-
 propilo, etc., cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono
 nucleares, por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.
 5 cicloalquilalquilo que contiene 3 a 5 átomos de carbono nucleares,
 por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo,
 etc., :



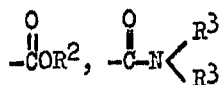
donde X^1 representa un miembro elegido del grupo que consiste en hi-
 drógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior y :



donde X^1 está de acuerdo con lo definido más arriba y n es un en-
 tero que tiene un valor de 1 a 4; R^1 es un miembro elegido del gru-
 po que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, por ejemplo meti-
 20 lo, etilo, isopropilo, butilo, etc.; X es un miembro elegido del
 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro, bro-
 mo, etc., alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo,
 etc., alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo,
 etc. y, considerados conjuntamente, dos de los radicales X sobre
 25 átomos de carbono adyacentes del núcleo de benceno, pueden estar
 unidos para formar una cadena hidrocarbilenos (es decir, un radical
 orgánico bivalente compuesto solamente de carbono é hidrógeno) que
 contiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación, por
 ejemplo trimetileno, tetrametileno, propenileno, 1,3-butadienileno
 30 (es decir, $-CH=CH-CH=CH-$), etc.; Y es un miembro elegido del grupo



que consiste en :



5 y -CN donde R² es un radical hidrocarbilo, es decir un radical orgánico monovalente compuesto solamente de carbono é hidrógeno tal como alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, pentilo, hexilo, etc., alilo, 2-butenilo, etc., ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, etc., ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc., fenilo, p-tolilo, etc., bencilo, feniletilo, etc., y en que R³ es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, es decir, 10 cualquiera de los radicales orgánicos representados por R² y, considerados conjuntamente, los radicales R³ pueden estar unidos, con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, para formar un radical heterocíclico elegido del grupo que consiste en l-pirrolidinilo, 15 piperidino y morfolino; y m es, en cada caso, un entero que tiene un valor de 1 a 4.

Se puede llevar a cabo la hidrólisis en agua solamente de preferencia con agitación o se puede emplear solventes orgánicos. Sin embargo, se ha comprobado que la reacción avanza más ventajosamente mediante el uso de solventes orgánicos y, para esta finalidad, se emplea etanol con resultados particularmente buenos. Se 20 ha comprobado también que la hidrólisis se produce tanto en soluciones débilmente básicas como en soluciones que contienen pequeñas cantidades de ácido, por ejemplo una solución de ácido sulfúrico al 5 %; sin embargo, la reacción avanza más ventajosamente en 25 presencia de una base débil y, para esta finalidad, se prefiere emplear una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Las temperaturas y los tiempos de reacción no son críticos, y se ha comprobado que se puede llevar a cabo el procedimiento a la temperatura ambiente 30 o por calentamiento, por ejemplo sobre baño de vapor, y durante pe-



riodos variables de tiempo tales como los que son necesarios para asegurar que la reacción quede completa.

Una forma preferida de poner en práctica la presente invención consiste en la hidrólisis de una [4-(2-alquilidenoalcanoil)fenoxi]acetamida, un éster de un ácido [4-(2-alquilidenoalcanoil)fenoxi]acético o un [4-(2-alquilidenoalcanoil)fenoxi]acetonitrilo, en presencia de una base débil para producir, por acidificación, el correspondiente producto ácido [4-(2-alquilidenoalcanoil)fenoxi]acético. Las ecuaciones de las Fórmulas 2 ilustran la reacción donde R^2 y R^3 están de acuerdo con lo definido más arriba; R es alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, etc., alquilo inferior substituido con halógeno tal como alquilo inferior substituido con trihalometilo por ejemplo 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroisopropilo, etc.; R^1 es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, etc.; X es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro, bromo, etc.; alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, etc. y, considerados conjuntamente, dos radicales X, sobre átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, pueden estar combinados para formar una cadena 1,3-butadienileno, es decir $-CH=CH-CH=CH-$; m es un entero que tiene un valor de 1 a 2 y H^+ representa el catión derivado de la adición, a la mezcla de reacción, de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, etc.

Se puede preparar los materiales de partida éster, amida y nitrilo, en la precedente síntesis, mediante métodos convencionales tales como, por ejemplo, mediante la reacción de una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio o potasio de un (2-alquilidenoalcanoil)fenol, con una 2-bromoacetamida, un éster de ácido bromoacético o cloroacetonitrilo, de acuerdo con las ecuaciones de



las Fórmulas 3, donde los radicales R, R¹, R², R³, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba.

5 Los (2-alquilidenoalcanoil)fenolatos de sodio y potasio ilustrados como materiales de partida en cada una de las ecuaciones 1, 2 y 3, precedentes, pueden ser sintetizados a partir de sus apropiados precursores (2-alquilidenoalcanoil)fenol, mediante el tratamiento de los mismos con un alcóxido de sodio o potasio. Mediante diversos métodos se prepara los materiales de partida (2-alquilidenoalcanoil)fenol; la elección del método depende considerablemente del grupo alquilideno particular deseado.

10 Por ejemplo, se sintetiza convenientemente aquellos (2-alquilidenoalcanoil)fenoles en que R¹ representa hidrógeno, a partir de los correspondientes compuestos Mannich (III ó IV, más adelante) a los cuales se prepara, a su vez, mediante la reacción de un alcanoifenol (II) con formaldehído o paraformaldehído y la sal de adición de ácido de una amina secundaria, por ejemplo la sal de adición de ácido de una di-alquilo inferior amina, piperidina o morfolina, y se convierte entonces las aminas Mannich (III), así formadas, directamente a sus correspondientes derivados (2-alquilidenoalcanoil)-fenol (VI) por descomposición, por ejemplo por calentamiento de dichas sales Mannich a temperaturas por encima de la temperatura ambiente. Se lleva más ventajosamente a cabo esta reacción en presencia de un solvente de elevada constante dieléctrica, por ejemplo dimetilformamida. Por lo general, se trata la sal de la amina Mannich (III) con una base débil, tal como bicarbonato de sodio, para obtener la correspondiente base Mannich (IV) y se descompone entonces la base débil, así producida, al deseado (2-alquilidenoalcanoil)fenol (VI). Algunas de las bases Mannich se descomponen a la temperatura ambiente, pero por lo general se efectúa la descomposición por calentamiento. Se ha comprobado también



que resulta a veces ventajoso tratar la base Mannich (IV) con un agente cuaternizante apropiado, por ejemplo con un haluro de alquilo, para producir la correspondiente sal de amonio cuaternario (V) cuya sal cuaternaria se trata entonces con una base, por ejemplo una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la descomposición así producida, se trata el producto resultante con un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico, para obtener el (2-alquilidenoalcanoil)fenol (VI). La ecuación de las Fórmulas 4, ilustra estos procedimientos, donde los radicales R, X, H⁺ y m están de acuerdo con lo definido más arriba, R⁴Y representa un haluro de hidrocarbilo, es decir el derivado haluro de un radical orgánico monovalente compuesto solamente por carbono e hidrógeno, por ejemplo bromuro de metilo, yoduro de metilo, etc., R⁴ representa un radical hidrocarbilo, por ejemplo alquilo inferior, etc., Y⁻ representa el anión derivado de un haluro de hidrocarbilo, por ejemplo un ión de bromuro, un átomo de yodo, etc., HN<^{R³}/_{R³} representa una amina secundaria, por ejemplo una amina elegida del grupo que consiste en di-alquilo inferior amina, piperidina y morfolina, 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.

Otro método para preparar los (2-alquilidenoalcanoil)fenoles (VI) de la presente invención, y que es particularmente apropiado para preparar aquellos productos en los cuales la fracción molecular R¹ representa alquilo inferior, comprende tratar un alcanoilfenol (que tiene la fórmula VII, que se describe más adelante) con un agente halogenante apropiado, por ejemplo cloro, bromo, monocloruro de yodo, etc., seguido por la reacción del (2-haloalcanoil)fenol (VIII), así producido, con un agente dehidrohalogenante. Agentes dehidrohalogenantes que se ha comprobado que son apropiados



en el 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. Mediante las ecuaciones de la Fórmula 5 se ilustra las reacciones de halogenación y dehidrohalogenación, donde los radicales R, R¹, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, X⁴ representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de iodo, etc., y (X⁴)₂ representa un agente halogenante, por ejemplo cloro, bromo, monocloruro de iodo, etc. En general, se puede llevar a cabo la reacción de dehidrohalogenación en cualquier solvente inerte en el cual el (2-haloalcanoil)fenol y el agente dehidrohalogenante son razonablemente solubles; por ejemplo, la dimetilformamida ha demostrado ser un medio particularmente apropiado para llevar a cabo en el mismo la reacción, especialmente cuando el agente dehidrohalogenante empleado es cloruro de litio o bromuro de litio. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción no son aspectos particularmente críticos del procedimiento, y los entendidos en la materia podrán en general variar la temperatura para obtener el régimen deseado de reacción.

Se puede utilizar diversos métodos para preparar los reactivos alcanoilfenol descritos más arriba como compuestos II y VII. Uno de los métodos comprende la reacción Friedel-Crafts de un éter fenólico apropiado substituido o no substituido en el núcleo, tal como un anisol o fenetol, con un haluro de alcanoil en presencia de un haluro metálico; seguido por hidrólisis del intermedio alcanofenona eterificado, así producido, al alcanoilfenol deseado. Los haluros metálicos apropiados que pueden utilizarse en

514458



el procedimiento incluyen, por ejemplo, cloruro de aluminio anhí-
dro, etc. Aunque se puede utilizar este método para preparar los
reactivos alcanoilfenol substituidos ya sea en la posición 2 ó 4,
sucede con frecuencia que la reacción Friedel-Crafts produce una
5 mezcla de los 2- y 4- isómeros del reactivo éter alcanoilfenólico,
y ésto es particularmente así cuando el éter fenólico empleado co-
mo material de partida contiene un substituyente en la posición 3
del núcleo de benceno, por ejemplo cuando el reactivo éter fenóli-
co es 3-cloroanisol, 3-metilanisol, etc. Por lo general, cuando se
10 obtiene una mezcla de esta clase no se intenta separar las alcoxi-
alcanofenonas isoméricas; en cambio, se hidroliza la mezcla para
producir los correspondientes alcanoilfenoles y se separa entonces
fácilmente por destilación los compuestos de alcanoilfenol isomé-
ricos así producidos.

15 Se puede preparar también los materiales de partida al-
canoiifenol mediante la redistribución Fries, que comprende tratar
un fenol con un haluro de alcanoil para producir el correspondien-
te éster fenólico; seguido por el calentamiento de dicho éster con
cloruro de aluminio para efectuar una redistribución nuclear que pro-
duce el alcanoilfenol substituido deseado. Este método de prepara-
20 ción es sumamente apropiado para preparar los reactivos 2-alcanoil-
fenol de la presente invención, aunque los entendidos en la materia
comprenderán fácilmente que se puede utilizar también el método de
redistribución de Fries para preparar el isómero 4-alcanoilfenol ba-
25 jo las condiciones apropiadas. Por ejemplo, un fenol apropiado que
contiene un substituyente nuclear en las posiciones 2 y 6, por ejem-
plo un 2,6-diclorofenol, reaccionará con un haluro de alcanoil pa-
ra producir el correspondiente éster de ácido alcanóico del fenol
y se puede convertir entonces dicho éster al deseado compuesto 4-
30 alcanoilfenol mediante calentamiento en presencia de cloruro de



aluminio.

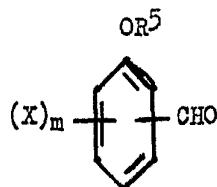
Otro método para preparar los materiales de partida de alcanoilfenol, comprende la reacción de un reactivo Grignard elegido del grupo que consiste en : (1) $R-CH_2MgX^5$ y (2) $R-CHMgX^5$,

5



donde los radicales R y R¹ están de acuerdo con lo definido más arriba y X⁵ representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo, etc., con un éter fenólico apropiado substituido con fórmula de la fórmula :

10



15

donde X y m están de acuerdo con lo definido más arriba y R⁵ es alquilo inferior, tal como metilo, etilo, etc. Se oxida entonces el intermediario alcohol bencílico substituido con alcoxilo, así producido, al correspondiente derivado de cetona y se escinde el grupo éter mediante medios convencionales para producir el alcanoilfenol deseado. Agentes oxidantes apropiados para el uso en el procedimiento incluyen, por ejemplo, dihidrato de bicromato de sodio, etc. Aunque se puede utilizar el método de Grignard para preparar todos los reactivos alcanoilfenol isoméricos, es decir los 2-, 3- y 4- alcanoilfenoles, este método de preparación es una vía especialmente conveniente para la preparación del isómero 3-alcanoilfenol. Por ejemplo, un 3-formilanisol reaccionará con el reactivo Grignard apropiado, (1) o (2) mencionados más arriba, para producir el correspondiente alcohol bencílico substituido con 3-metoxilo y se oxida entonces dicho alcohol al derivado de cetona y se hidroliza el grupo éter metílico para producir el compuesto de alcanoilfenol deseado.

20

25

30



Un método preferido para preparar los materiales de partida fenol substituido con 3-alcanofilo (II o III) consiste en nitrar primeramente una alcanofenona apropiada substituida o no substituida en el núcleo, mediante medios convencionales, por ejemplo con ácido nítrico fumante, para producir el correspondiente intermediario 3-nitroalcanofenona; reducir dicho derivado nitro a su correspondiente amina y convertir la amina al derivado 3-alcanoilfenol deseado.

Por lo general se obtienen los reactivos (2-alkilidenoalcanoil)fenol bajo la forma de sólidos cristalinos a los cuales, si se desea, se puede purificar por recristalización a partir de un solvente apropiado tal como hexano o una mezcla de hexano y benceno.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento para preparar los ácidos [(2-alkilidenoalcanoil)fenoxi]acéticos.

EJEMPLO I
=====

Acido /2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acético.

Etapa A : 2,3-dicloroanisol.

Se equipa un frasco de fondo redondo, de cuatro cuellos y de 5 lt, con un agitador, termómetro, condensador de reflujo y dos embudos de goteo. Se agrega 2,3-diclorofenol (400 g, 2,45 moles) e hidróxido de sodio 10N (245 ml, 2,45 moles). La temperatura se eleva hasta 55 °C. Se calienta la mezcla hasta 80-85 °C sobre un baño de vapor y se dispone en uno de los embudos de goteo hidróxido de sodio 10N (613 ml, 6,15 moles) y en el otro sulfato de dimetilo (814 ml, 1083 g, 8,58 moles). Luego, a través de un periodo de 3 ½ hr con agitación, se agrega simultaneamente a gotas la base y sulfato de dimetilo. Se continúa entonces durante 1 hr el calentamiento y la agitación. Se enfría entonces la mezcla y se

314458 12



agrega agua (2400 ml). Pronto solidifica el aceite que se separa. Se recoge por filtración el sólido 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.

5 Se evapora el éter y se seca el residuo en un desecador bajo presión reducida sobre pentóxido de fósforo. El rendimiento es 428 g (98 %) de 2,3-dicloroanisol, p.f. = 32-33 °C.

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

Se dispone cloruro de butirilo (128,0 g, 1,2 moles), 2,3-
10 dicloroanisol (197,7 g, 1,11 moles), preparado tal como se describió en la Etapa A, y bisulfuro de carbono (400 ml), en un frasco de cuatro cuellos provisto con un 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
15 que contiene cloruro de aluminio anhidro (160 g, 1,2 moles). Mientras se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo, se agrega cloruro de aluminio en pequeñas porciones, con agitación, a un régimen tal que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 20-25 °C. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a la
20 temperatura ambiente durante 1 hr, luego en un baño de agua a 55°C durante 45 min y luego se la mantiene a la temperatura ambiente durante la noche.

Se agrega entonces n-heptano (400 ml) y cloruro de aluminio (160 g, 1,2 moles). Se dispone el condensador para destilación, se agita la mezcla y se la calienta en un baño de agua, ca-
25 lentada por medio de un baño de vapor, y se separa por destilación el bisulfuro de carbono. Se agrega una segunda porción de heptano (400 ml), se dispone el condensador para reflujo, se agita la mezcla de reacción, se la calienta en un baño a 80 °C durante tres
30 horas, y luego se la deja enfriar. Se decanta el hexano y se hidro-



liza el residuo mediante la lenta adición de una solución de ácido clorhídrico concentrado (120 ml) en agua (1500 ml). Mediante filtración por succión se recoge el sólido de color castaño, que se separa, se le lava bien con agua y se le disuelve en éter. Se extrae 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 (2-3 cucharitas de te) y se le filtra por succión a través de una masa de tierra de diatomeas. 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 tres horas.

Se disuelve el sólido, así secado, en benceno caliente (1 lt) 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 a la temperatura ambiente y luego se la enfría 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 y se le filtra. Por enfriamiento, se separa un sólido blanco identificado como 2,3-dicloro-4-butirilfenol (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.

25 Etapa C : Clorhidrato de 2,3-dicloro-4- $\sqrt{2}$ -(dimetilaminometil)butiril/fenol.

Protegiendo contra la humedad se combina y calienta bajo reflujo, durante 3 hr, 2,3-dicloro-4-butirilfenol (46,62 g, 0,2 mol) paraformaldehido (12,01 g, 0,4 mol), clorhidrato de dimetilamina (32,62 g, 0,4 mol), ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y etanol



absoluto (46 ml).

Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se concentra la solución de reacción bajo presión reducida hasta la consistencia de un aceite viscoso. Se tritura con agua (150 ml) el aceite residual y se le filtra para separar un sólido blanco que se comprueba que es fenol de partida (recuperación 29%). Se extracta con éter el filtrado acuoso y luego se le concentra hasta sequedad bajo presión reducida para 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 recristalizaciones 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.

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.

Etapas D : 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol.

Se disuelve en agua (25 ml) clorhidrato de 2,3-dicloro-4-(2-dimetilaminometil)butirilfenol (1,0 g, 0,00306 mol) y se hace básica la solución mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se calienta la solución incolora sobre un baño de vapor (80-90 °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 extracta con éter el semisólido resultante y a los extractos combinados se los seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el éter bajo presión reducida para obtener 0,65 g (87 %) de un sólido blanco, p.f. = 82-84 °C.

Dos recristalizaciones a partir de hexano proporcionan prismas blancos de 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol, que tiene 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.

Etapa E : /2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acetamida.

5 Se disuelve 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol (19,6 g, 0,08 mol) en etanol absoluto (50 ml) y se trata con una solución de sodio (1,84 g, 0,08 mol) disuelta en etanol (200 ml). Se agrega 2-bromoacetamida (12,1 g, 0,088 mol), se agita la mezcla y se la somete a reflujo en una atmósfera de nitrógeno seco durante 1,25 hr.

10 Se separa el etanol mediante destilación bajo presión reducida para obtener /2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acetamida que, después de recristalización a partir de benceno, tiene p.f. = 152-153 °C.

Análisis para $C_{13}H_{13}Cl_2NO_3$:

15 Calculado : C, 51,67; H, 4,34; Cl, 23,47; N, 4,64;

Hallado : C, 51,24; H, 4,28; Cl, 23,32; N, 4,55.

Etapa F : Acido /2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acético.

20 Se disuelve /2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acetamida (6,04 g, 0,020 mol) en etanol (200 ml) y se trata con una solución de bicarbonato de sodio (3,36 g, 0,04 mol) en agua (400 ml). Se calienta la solución (obtenida por calentamiento) sobre un baño de vapor con agitación durante 2 hr, y se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida. Se extracta con agua caliente (60 ml) el sólido blanco residual y se le filtra para separar un sólido insoluble (identificado como amida de partida). Al filtrado acuoso se le hace entonces ácido al papel rojo Congo mediante la adición de ácido clorhídrico 6N, se extracta con éter el aceite resultante y a los extractos combinados se los seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el éter bajo presión reducida y se extracta el residuo con metilciclohexano hirviendo

25

30

314458



(300 ml). Se trata la solución con carbón vegetal decolorante, se la filtra y se la enfría para obtener 1,90 g de un sólido cristalino blanco.

5 Se lleva a cabo una purificación adicional suspendiendo el sólido en agua (25 ml) y agregando solución saturada de bicarbonato de sodio para efectuar disolución. Se diluye esta solución con agua (25 ml), se agrega carbón vegetal decolorante y se filtra la mezcla a través de una masa de tierra de diatomeas. Al filtrado claro se le hace ácido al papel rojo Congo mediante la adición de
10 ácido clorhídrico 6N, de manera de obtener 1,71 g de un sólido blanco. Dos recristalizaciones del sólido a partir de tetracloruro de carbono proporcionan 1,14 g (38 %) de ácido 2,3-dicloro-4-(metileno-butiril)fenoxiacético, p.f. 124-125 °C.

Análisis para $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:

15 Calculado : C, 51,51; H, 3,99; Cl, 23,39;
Hallado : C, 51,62; H, 4,18; Cl, 23,30.

EJEMPLO II.
=====

Acido 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxiacético.

20 Etapa A : 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxiacetato de metilo.

Se disuelve 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol (19,6 g, 0,08 mol) (Ejemplo I, Etapa D), en metanol absoluto (50 ml) y se le trata con una solución de sodio (1,84 g, 0,08 mol) disuelta en metanol absoluto (200 ml). Se agrega bromoacetato de metilo (13,5 g,
25 0,088 mol) y se agita la solución resultante a la temperatura ambiente durante 2 hr y luego se la somete a reflujo durante 1,25 hr. Se lleva a cabo toda la reacción en una atmósfera de nitrógeno seco.

Se separa los materiales volátiles mediante destilación bajo presión reducida. La destilación fraccionada del residuo pro-
30 porciona 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxiacetato de metilo



p. e. = 173-175 °C.

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

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

Hallado : C, 52,81; H, 4,56; Cl, 22,15.

5 Etapa B : Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/ácético.

Se disuelve $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acetato de metilo (3,17 g, 0,01 mol) en etanol (100 ml) y se le trata con una solución de bicarbonato de sodio (1,68 g, 0,02 mol) en agua (200 ml). Se calienta la solución (que se obtiene por calentamiento) sobre un baño de vapor con agitación durante 2 hr. Se concentra entonces la solución de reacción, bajo presión reducida, hasta un volumen de 75 ml y se extracta con éter el residuo, enfriado, para separar cualquier $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acetato de metilo no reaccionado. A la solución acuosa se la hace ácida al papel rojo Congo mediante la adición de ácido clorhídrico 6N de manera de obtener 3,0 g de un sólido blanco.

10

15

La recristalización del sólido a partir de tetracloruro de carbono proporciona 2,64 g (87 %) de ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/ácético, p.f. = 124-125 °C.

20

EJEMPLO III

=====

Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/ácético.

Etapa A : $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi/acetonitrilo.

Durante 18 hr se deja reposar en la oscuridad una suspensión de ioduro de potasio (20 mg) en 2-butanona (10 ml) que contiene cloroacetonitrilo (4,53 g, 0,06 mol) y luego se le agrega lentamente a una mezcla sometida a reflujo de 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol (9,80 g, 0,04 mol), carbonato de potasio (5,52 g, 0,02 mol) y 2-butanona (20 ml). La adición requiere 45 min y se continúa el reflujo durante 2 hr más con vigorosa agitación.

25

30



5 Se trata con agua (50 ml) la mezcla de reacción enfriada y se extracta con éter el aceite resultante. Se lava los extractos etéreos combinados, con una solución acuosa al 1 % de hidróxido de sodio, luego con agua y finalmente se los seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el éter bajo presión reducida para obtener un residuo aceitoso. Se destila fraccionadamente el residuo para obtener 9,66 g (85 %) de [2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetonitrilo, que consiste en un líquido viscoso, y que tiene p. e. = 170-172 °C/0,2 mm.

10 Análisis para : $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$:
Calculado : C, 54,95; H, 3,90; Cl, 24,96; N, 4,93;
Hallado : C, 54,89; H, 3,96; Cl, 24,76; N, 4,73.

Etapa B : Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]/acético.

15 Se combina una solución de [2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetonitrilo (4,5 g, 0,0159 mol) en etanol (150 ml) con una solución de bicarbonato de sodio (4,0 g, 0,0477 mol) en agua (300 ml) y se somete a reflujo la solución resultante durante 6 hr.

20 Se concentra la solución hasta sequedad bajo presión reducida. Se suspende el residuo en agua, se le extracta con éter y a la solución acuosa clara se la hace ácida al papel de ensayo rojo Congo mediante la adición de ácido clorhídrico 6N. Se extracta con éter el precipitado, se seca los extractos, combinados, sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora el éter bajo presión reducida para obtener ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético. Después de una recristalización a partir de metilciclohexano, seguido por dos recristalizaciones a partir de cloruro de butilo el ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético
25 funde a 124-125 °C.



EJEMPLO IV

Acido /2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenoxi/acético.

Etapas A : 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)fenol.

Se prepara este producto substancialmente mediante el mismo método que el descrito en el Ejemplo I, Etapa B, utilizando los siguientes reactivos :

	2,3-dicloroanisól	53,11 g (0,3 mol)
	Cloruro de 2-etilbutiril	80,77 g (0,6 mol)
	Bisulfuro de carbono	350,00 ml
10	Cloruro de aluminio	80,00 g (0,6 mol)

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

15 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.

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

A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)fenol, (522 mg, 0,002 mol) en ácido acético glacial (15 ml) se agrega a gotas, en un periodo de 15 min, una solución de bromo (319 mg, 0,002 mol) en ácido acético glacial (5 ml), (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.

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.

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

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

10 Sobre un baño de vapor durante 2 1/4 hr, se calienta 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).

15 Se vierte en agua (45 ml) con agitación 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 (94 %), p. f. = 117-119 °C. Dos recristalizaciones a partir de una mezcla de hexano y benceno proporciona 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, 4,72; Cl, 27,35.

20 Etapa D : [2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenoxi]acetato de metilo.

25 Substituyendo el 2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenol del Ejemplo II, Etapa A, por una cantidad equimolar de 2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenol y siguiendo substancialmente el procedimiento allí descrito, se prepara [2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenoxi]acetato de metilo.

Etapa E : Acido [2,3-dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenoxi]acético.

30 Substituyendo el [2,3-dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetato de metilo del Ejemplo II, Etapa B, por una cantidad equimolar de [2,3-dicloro-4-(etilidenobutiril)fenoxi]acetato de me-



tilo, y siguiendo substancialmente el procedimiento allí descrito se obtiene el producto deseado.

La recristalización del producto a partir de una mezcla de benceno y ciclohexano proporciona ácido /2,3-dicloro-4-(2-etilideno-butiril)fenoxi/acético bajo la forma de agujas blancas, p.f. = 124,5-125,5 °C.

Análisis para $C_{14}H_{14}Cl_2O_4$:

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

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

10 Siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos I, II, III ó IV, se prepara también los materiales de partida y productos de ácido fenoxiacético indicados en la siguiente Tabla I, La ecuación de las Fórmulas 6 ilustra la reacción y la Tabla I que se acompaña ilustra los materiales de partida del procedimiento y
15 los productos de ácido fenoxiacético producidos mediante el mismo. Se prepara cada uno de los compuestos de fenoxiacetamida, éster de ácido fenoxiacético y fenoxiacetonitrilo, empleados como reactivos en los siguientes ejemplos, mediante la reacción de una sal de metal alcalino de un 4-(2-alkilidenoalcanoil)fenol apropiado con una
20 2-bromacetamida, éster de ácido bromoacético o cloroacetonitrilo de acuerdo con los métodos de preparación aquí descritos.



TABLA I

Ejem.	R	R ¹	X ²	X ³	Y	Método utilizado
V	-C ₂ H ₅	H	H	Cl	O -C-NH ₂	Ejemplo I
VI	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	-CH ₃	O -C-NH ₂	Ejemplo I
VII	-C ₂ H ₅	H	-CH=CH-CH=CH-		O -C-NH ₂	Ejemplo I
VIII	-C ₂ H ₅	H	Cl	-CH ₃	O -C-OCH ₃	Ejemplo II
IX	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	Cl	O -C-OCH ₃	Ejemplo II
X	-CH ₂ -CF ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	O -C-NH ₂	Ejemplo X
XI	-CH-CH ₃ CF ₃	H	H	-CH ₃	O -C-NH ₂	Ejemplo X
XII	-CH-CH ₃ CH ₃	H	H	Cl	-CN	Ejemplo III
XIII	-CH-CH ₃ CH ₃	H	Cl	Cl	-CN	Ejemplo III
XIV	-C ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	O -C-OCH ₃	Ejemplo II
XV	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	Cl	O -C-OCH ₃	Ejemplo IV
XVI	-C ₂ H ₅	H	H	-OCH ₃	-CN	Ejemplo III

No se debe considerar la presente invención como limitada a los precedentes ejemplos puesto que cualquiera de $\left[\left(2\text{-alquilidenoalcanoil} \right) \text{fenoxi} \right] \text{acetamida}$, $\left[\left(2\text{-alquilidenoalcanoil} \right) \text{fenoxi} \right] \text{acetato}$ ó $\left[\left(2\text{-alquilidenoalcanoil} \right) \text{fenoxi} \right] \text{acetonitrilo}$, comprendidos dentro del alcance de la presente invención, puede substituir a los correspondientes reactivos amida, éster ó nitrilo ilustrados por la fórmula

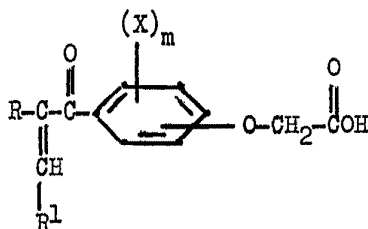


plana I para obtener el correspondiente producto de ácido fenoxi-
acético (IA). Resultará evidente para los entendidos en esta mate-
ria que el uso de los precedentes reactivos en lugar de los espe-
cíficamente definidos en los precedentes ejemplos, está también
5 comprendido dentro de la presente invención.

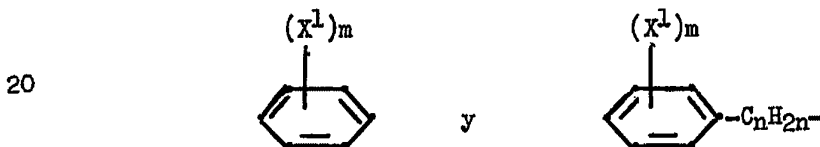
N O T A
=====

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

10 1. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por
hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



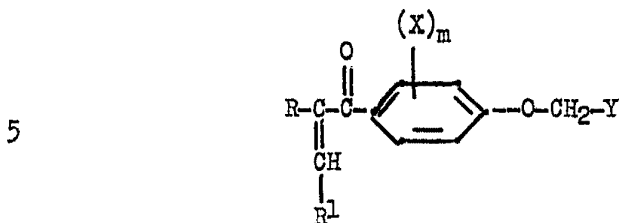
15 donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-
alquilo,



25 donde X¹, en cada caso, es un miembro elegido del grupo que consis-
te en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior y n
es un entero que tiene un valor de 1 a 4; R¹ es un miembro elegido
del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; X es un
miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, al-
quilo inferior, alcoxilo inferior y, considerados conjuntamente,
dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del núcleo de
30 benceno pueden estar unidos para formar una cadena de hidrocarbilo-
no de 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación; y m, en

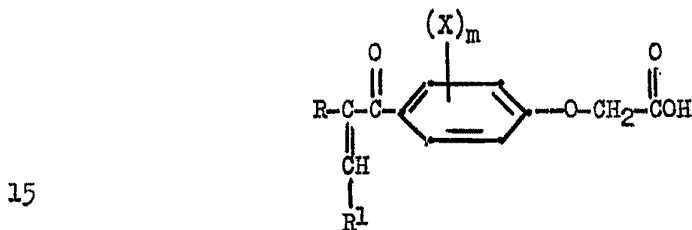


cada caso, es un entero que tiene un valor de 1 a 4; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

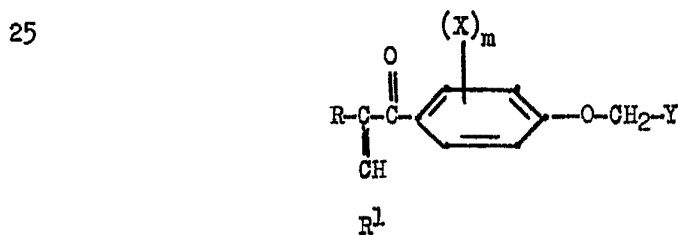


donde R, R¹, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocárbiloxycarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

10 2. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



donde R es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior y haloalquilo inferior; R¹ es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; X es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y, considerados conjuntamente, dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del núcleo de benceno pueden estar combinados para formar una cadena de 1,3-butadienileno; y m es un entero que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :



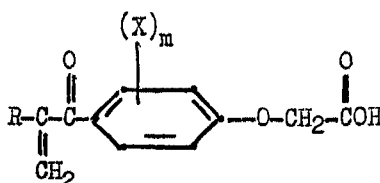
30 donde R, R¹, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, e



Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidroc-
carbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

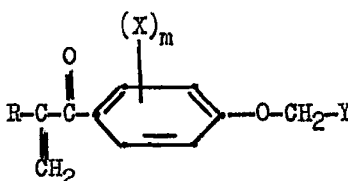
3. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por
hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

5



donde R es alquilo inferior; X es halógeno; y m es un entero que
tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compues-
to de la fórmula :

10

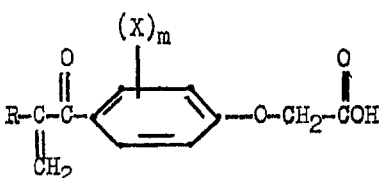


15

donde R, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, e Y es
un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidroc-
biloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

4. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por
hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

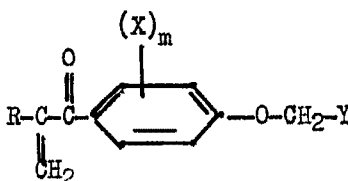
20



25

donde R es alquilo inferior; X es alquilo inferior; y m es un ente-
ro que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un
compuesto de la fórmula :

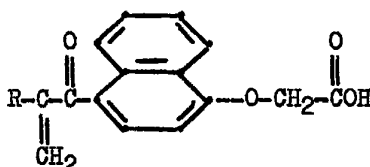
30



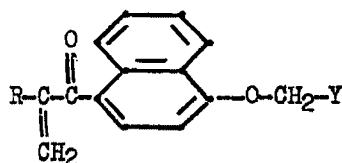


donde R, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocarbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

5. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

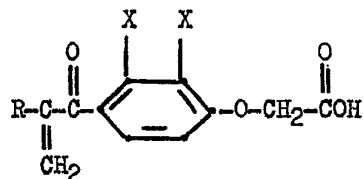


donde R es alquilo inferior; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

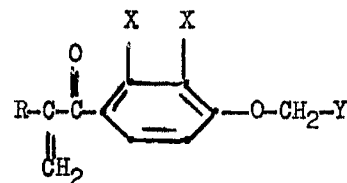


donde R está de acuerdo con lo definido más arriba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocarbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

6. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



donde R es alquilo inferior; una de las X es halógeno y la X restante es alquilo inferior; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

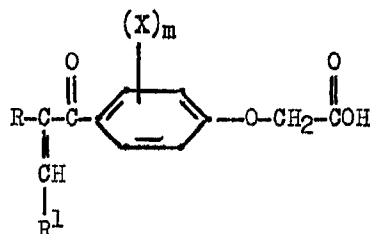


donde R y los radicales X están de acuerdo con lo definido más arriba

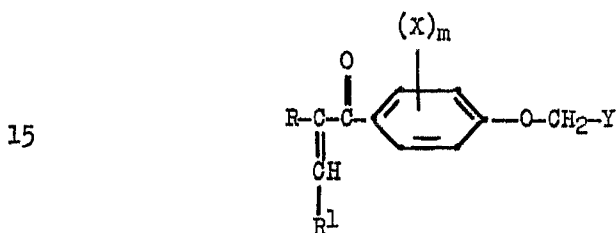


ba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocarbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

7. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

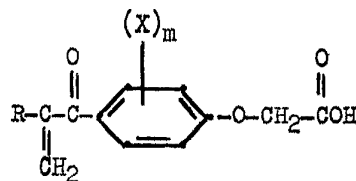


10 donde R es alquilo inferior; R¹ es alquilo inferior; X es halógeno; y m es un entero que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

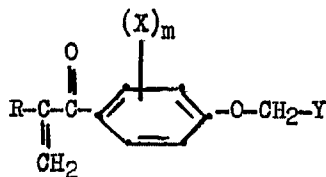


15 donde R, R¹, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocarbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-substituido y ciano.

8. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



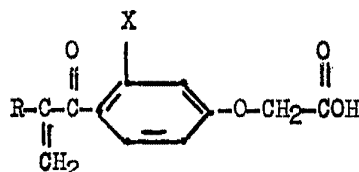
25 donde R es alquilo inferior substituido con trihalometilo; X es alquilo inferior; y m es un entero que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :



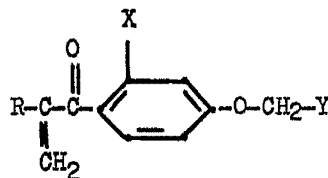


donde R, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocárbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-sustituido y ciano.

5 9. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :

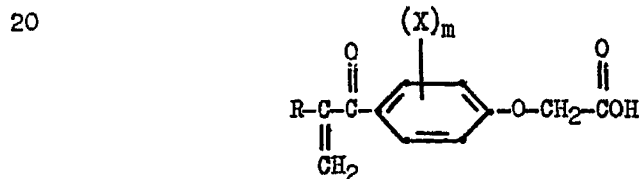


10 donde R es alquilo inferior; y X es alcoxilo inferior; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula

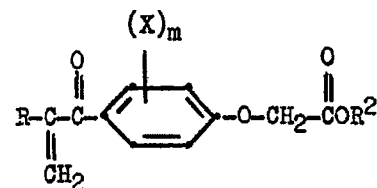


15 donde R y X están de acuerdo con lo definido más arriba, é Y es un grupo hidrolizable elegido del grupo que consiste en hidrocárbiloxicarbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-sustituido y ciano.

10. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



20 donde R es alquilo inferior; X es halógeno; y m es un entero que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

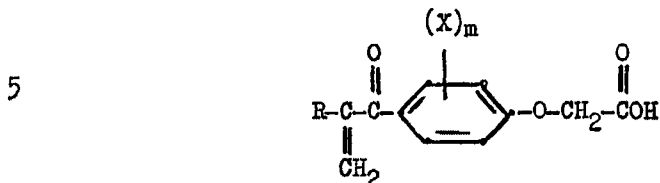


30 donde R, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, y R²



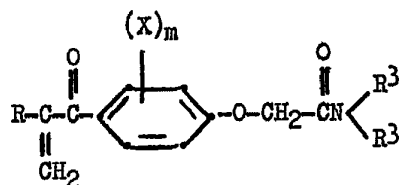
es un radical hidrocarbilo.

11. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



donde R es alquilo inferior; X es halógeno; y m es un entero que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

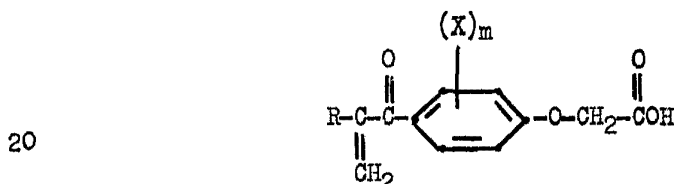
10



donde R, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba, y R³ es un radical hidrocarbilo.

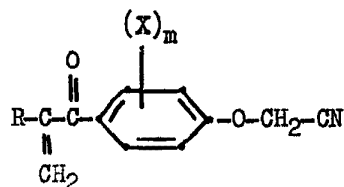
15

12. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente un compuesto de la fórmula :



donde R es alquilo inferior; X es halógeno y m es un entero que tiene un valor de 1 a 2; que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula :

25



donde R, X y m están de acuerdo con lo definido más arriba.

30

13. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos



por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetamida.

5 14. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetato de metilo.

10 15. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetonitrilo.

15 16. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-etilidenobutiril)fenoxi]acetato de metilo.

17. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{3}$ -cloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{3}$ -cloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetamida.

20 18. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{2,3}$ -dimetil-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{2,3}$ -dimetil-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetamida.

25 19. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{4}$ -(2-metilenobutiril)-1-naftiloxi]acético, que comprende la hidrólisis de $\overline{4}$ -(2-metilenobutiril)-1-naftiloxi]acetamida.

30 20. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido $\overline{2}$ -cloro-3-metil-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de



[2-cloro-3-metil-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetato de metilo.

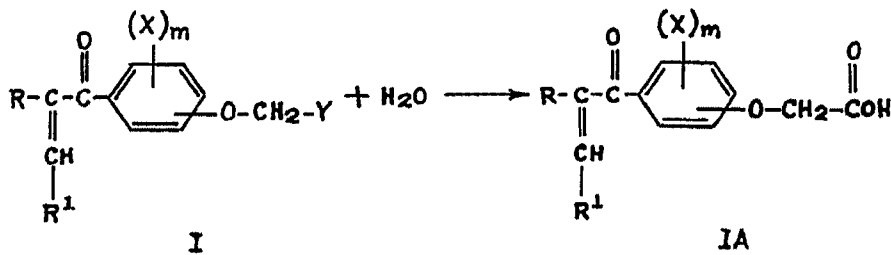
21. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis, y más concretamente ácido [2-metil-3-cloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acético, que comprende la hidrólisis de [2-metil-3-cloro-4-(2-metilenobutiril)fenoxi]acetato de metilo.

22. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos por hidrólisis.

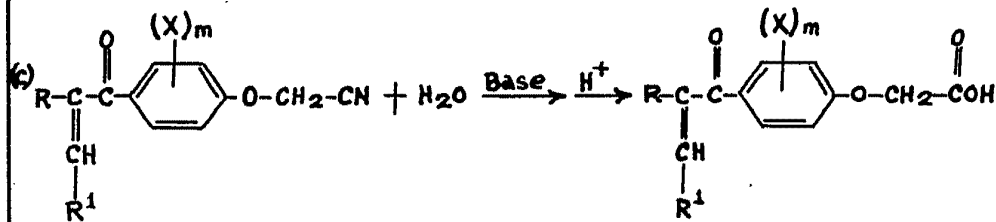
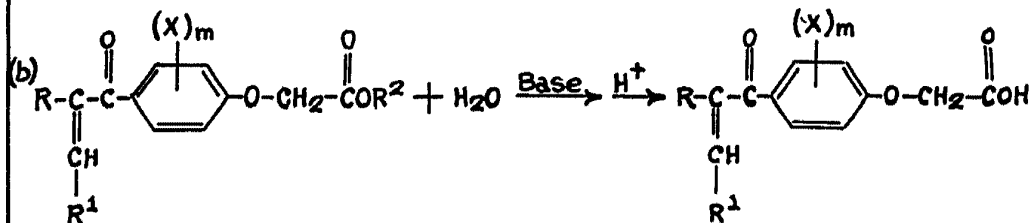
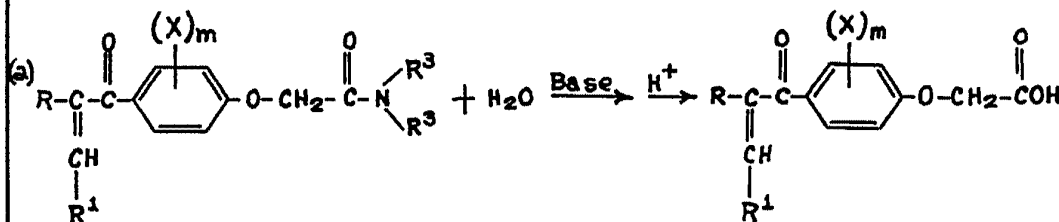
Esta memoria consta de treinta y una páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

12 JUN. 1965



FORMULA 1

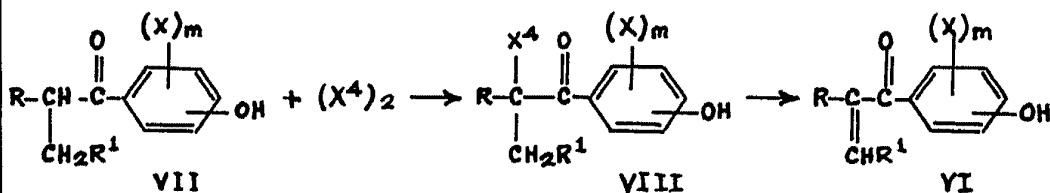


FORMULAS 2

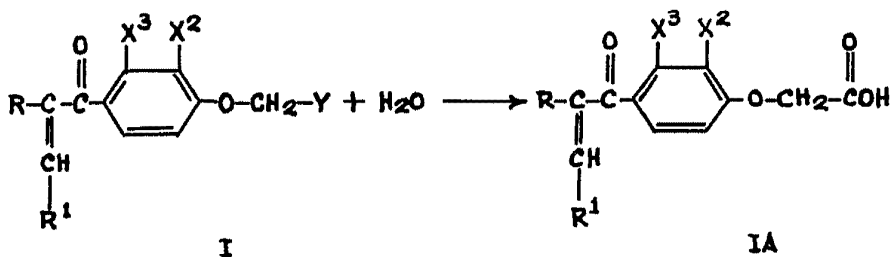
P. H.



FORMULA 5



FORMULA 6



P.A.