

IV.

G. 9409



332083

332083

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domicilia-  
da en 126, East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, (EE.UU.),

por:

"Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos".

-----:oO:-----

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

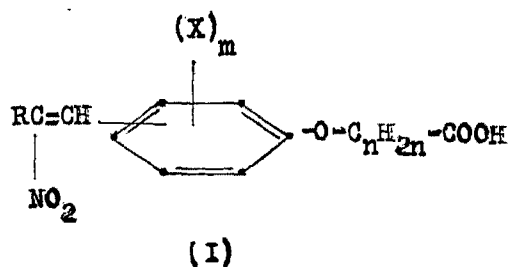


La presente invención se relaciona con una nueva clase de compuestos químicos a los cuales se puede describir en general como ácidos [(2-nitro-1-alkenil)ariloxi]alcanóicos y sus sales, ésteres y derivados amida no tóxicos, farmacológicamente aceptables.

también, una finalidad de la presente invención es describir un nuevo método para preparar los precedentes ácidos [(2-nitro-1-alkenil)ariloxi]alcanóicos, ésteres y derivados amida.

Los estudios farmacológicos demuestran que los presentes productos son agentes diuréticos y saluréticos eficaces que pueden ser utilizados en el tratamiento de condiciones asociadas con la retención de electrólito y fluido e hipertensión. Cuando se los administra en dosis terapéuticas, en vehículos convencionales, los presentes productos reducen eficazmente la cantidad de iones de sodio y cloruro en el cuerpo, movilizan los fluidos acumulados en los tejidos y, en general, alivian las condiciones por lo general asociadas con edemas.

Los ácidos [(2-nitro-1-alkenil)ariloxi]alcanóicos de la presente invención son compuestos que tienen la siguiente fórmula estructural:



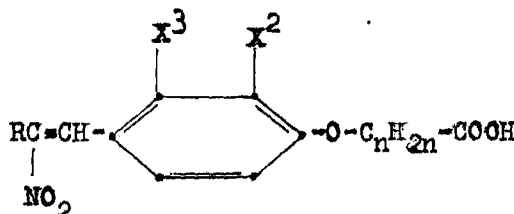
en que R es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, por ejemplo alquilo inferior tal como metilo, etilo, butilo, pentilo, heptilo, etc.; los radicales X son miembros



5  
 10  
 bros similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo, por ejemplo alquilo inferior y, considerados conjuntamente, dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbilenos (es decir un radical orgánico bivalente compuesto solamente de carbono e hidrógeno) que tiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación, por ejemplo trimetileno, tetrametileno, 1,3-butadienileno (es decir -CH=CH-CH=CH-), etc.; m es un entero que tiene un valor de 2 a 4 y n es un entero que tiene un valor de 1 a 3.

Una forma preferida de llevar a la práctica la presente invención se relaciona con los ácidos  $\sphericalangle$ 4-(2-nitro-1-alqueni)fenoxi/alkanóicos que tienen la siguiente fórmula estructural:

15



20

en que R es alquilo inferior; X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan cada una un miembro elegido del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y 1,3-butadienileno y n es un entero que tiene un valor de 1 a 3. La precedente clase de compuestos manifiesta actividad diurética y salurética particularmente buena y representa un subgrupo preferido de compuestos comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

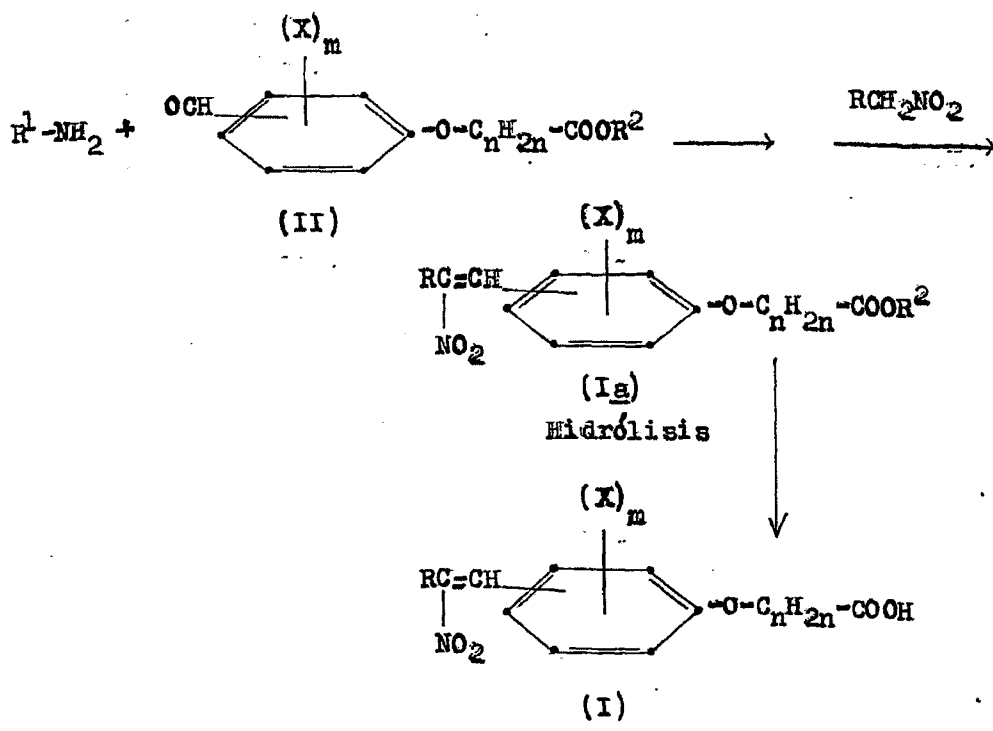
25

Se prepara convenientemente los ácidos  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alqueni)ariloxi/alkanóicos (I), de la presente invención, mediante la reacción de un ácido fenoxialcanóico formilo sustituido o un derivado esterificado apropiado del mismo (II),

30



más adelante), con una amina primaria tal como una alquilemi-  
na, seguido por la reacción del intermediario, así formado,  
con un nitroalcano o un nitroalcano arilo sustituido apropia-  
do. Cuando el reactivo formilo sustituido (II) es un éster  
5 de un ácido fenoxialcanóico formilo sustituido, el producto  
obtenido es el correspondiente derivado esterificado (Ia, más  
adelante) al cual, si se desea, se puede aislar como tal o,  
también, se le puede hidrolizar en un medio ácido acuoso para  
obtener el correspondiente producto ácido (I). La siguiente  
10 ecuación ilustra la reacción, incluyendo la etapa de hidrólisis;  
sin embargo, se comprenderá que la etapa de hidrólisis es  
opcional a la cual se emplea solamente cuando R<sup>2</sup> en las fórmu-  
las Ia y II, más adelante, representen un radical hidrocarbilo  
y cuando se desea obtener el producto ácido (2-nitro-1-al-  
15 quenil)ariloxi/alcenóico (I);



30 en que R, X, m y n están de acuerdo con lo definido más arri-



ba;  $R^1$  es un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo, arilo, por ejemplo arilo mononuclear tal como fenilo, p-tolilo, naftilo, etc., y  $R^2$  es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y un radical hidrocarbilo, es decir un radical orgánico compuesto solamente de carbono e hidrógeno tal como un radical alquilo, etc.

De preferencia, se lleva a cabo la condensación del ácido fenoxialcanoico formilo sustituido, o un correspondiente derivado éster del mismo (II), con el reactivo amina primaria en presencia de un sistema solvente inmiscible con agua para permitir la separación del agua que se forma durante la reacción, por ejemplo mediante destilación azeotrópica o, también, mediante el uso de agentes deshidratantes químicos o tamices moleculares. En general, se puede emplear cualquier solvente inmiscible con agua en el cual los reactivos y productos son razonablemente solubles, aunque el benceno ha demostrado ser un medio de reacción particularmente ventajoso para esta finalidad.

Se puede emplear cantidades equimolares del reactivo ácido fenoxialcanoico formilo sustituido (o de un correspondiente derivado éster del mismo), la amina primaria y los reactivos nitroalcano, aunque se ha comprobado que se puede utilizar también con buenos resultados leves excesos de amina y nitroalcano. También, es especialmente ventajoso agregar un exceso molar de un ácido alcanoico inferior substancialmente anhidro, tal como ácido acético glacial, a la mezcla de reacción que contiene el reactivo nitroalcano. Se puede calentar entonces la mezcla de reacción hasta ebullición durante un breve período de tiempo, enfriarla y luego verterla sobre agua enfriada con hielo para precipitar el ácido  $\gamma$ (2-ni-



tro-1-alqueni)ariloxi/alcánico deseado o el correspondiente derivado éster del mismo.

5 Se lleva ventajosamente a cabo la etapa de hidrólisis en un medio acuoso que contiene una cantidad catalítica de un ácido tal como un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, etc. También, resulta ventajoso emplear un solvente en el cual el éster es razonablemente soluble tal como un ácido alcánico inferior, por ejemplo ácido acético, etc. Se puede llevar a cabo la hidrólisis a las temperaturas ambientes, aun  
10 que, en general, resulta especialmente ventajoso llevar a cabo la hidrólisis a temperaturas elevadas tales como desde 50° C. hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

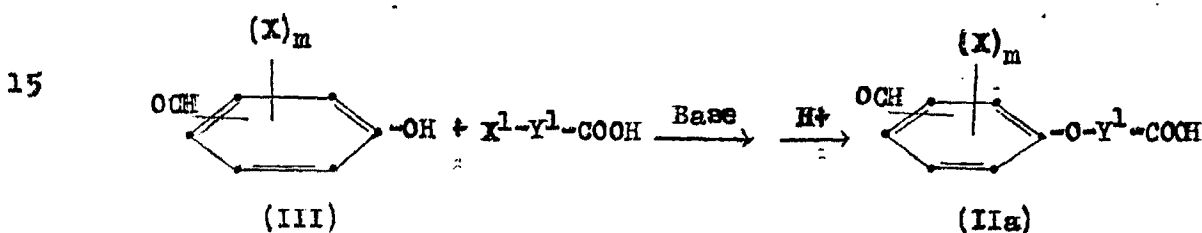
Mediante diversas vías se puede preparar los ácidos fenoxialcánicos formilo substituídos y sus correspondientes derivados éster (II) a los cuales se emplea como materiales de  
15 partida en la precedente reacción, con una amina primaria y nitroalcano o un nitroalcano arilo substituído apropiada. Sin embargo, puesto que los métodos para la preparación de los derivados éster (IIc), más adelante) difieren un poco de los métodos para la preparación de los correspondientes ácidos (IIa,  
20 más adelante), se describirá por separado las diversas vías sintéticas para su preparación.

Se prepara convenientemente los materiales de partida ácido fenoxialcánico formilo substituído (IIa) a partir de  
25 sus correspondientes precursores benzaldehído hidroxilo substituído nuclear (III, más adelante) mediante la reacción de éstos últimos con un reactivo de eterificación apropiado.

Por ejemplo, cuando se desea preparar un ácido fenoxialcánico formilo substituído (IIa), en que la cadena alquilo y la fracción molecular ácido alcánico tienen 1 ó 3 áto-  
30



mos de carbono lineal en la cadena entre los radicales carbo-  
 xilo y oxígeno, el reactivo de esterificación es un ácido halo  
 alcanóico que tiene la siguiente fórmula  $X^1-Y^1-COOH$ , en que  
 $X^1$  es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, iodo, etc. e  $Y^1$  es  
 5 metileno, trimetileno, etilideno, etc. En general, se lleva  
 a cabo la esterificación en presencia de una base tal como una  
 solución acuosa de carbonato de sodio o potasio o en presencia  
 del correspondiente hidróxido o en presencia de un alcoholato  
 de sodio tal como etóxido de sodio, y se convierte entonces  
 10 la sal de ácido alcanóico, así obtenida, al derivado ácido fe  
 noxialcanóico formilo sustituido deseado (IIa) en la manera  
 convencional mediante tratamiento con un ácido tal como ácido  
 clorhídrico. La siguiente ecuación ilustra la reacción;

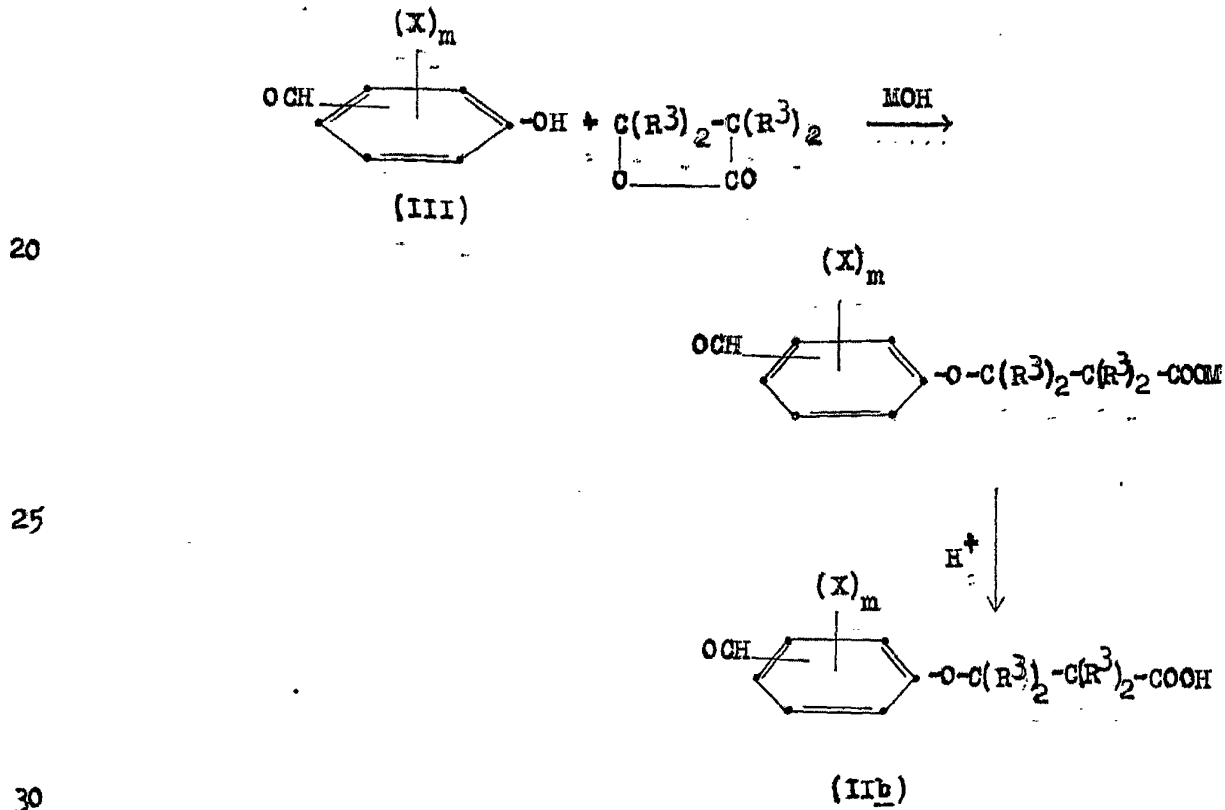


en que X,  $X^1$ ,  $Y^1$  y  $m$  están de acuerdo con lo definido más arri  
 ba y  $H^+$  es el catión derivado a partir de un ácido orgánico o  
 20 inorgánico tal como ácido clorhídrico, etc. La elección de un  
 solvente de reacción apropiado para el procedimiento depende  
 considerablemente del carácter de los reactivos empleados; sin  
 embargo, en general, se puede decir que se puede utilizar cual-  
 25 quier solvente que sea substancialmente inerte con respecto a  
 los reactivos y en el cual los reactivos son razonablemente  
 solubles. Los solventes que han demostrado ser particularmen-  
 te ventajosos incluyen etanol y dimetilformamida. También,  
 se puede llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente,  
 30 aunque en general, es más deseable llevar a cabo la reacción



a temperaturas levemente por encima de la temperatura ambiente.

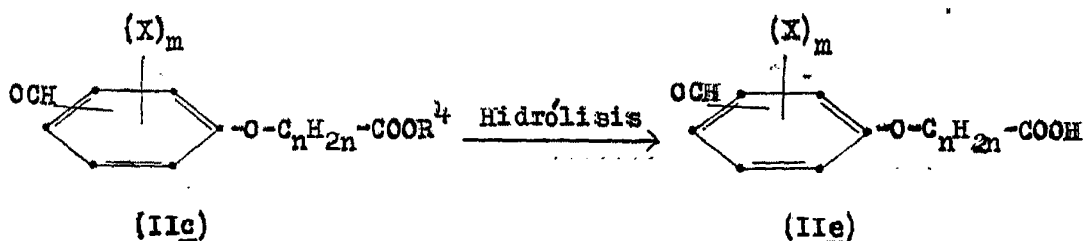
Se prepara los materiales de partida ácidos fenoxi-  
 alcáridicos formilo substituídos (IIb, más adelante), en que la  
 5 cadena alquileo contiene 2 átomos de carbono lineal entre las  
 fracciones moleculares carboxilo y oxígeno, a partir de sus co-  
 rrespondientes precursores benzaldehido hidroxilo substituído  
 nuclear (III) mediante la reacción de estos últimos con propio  
 lactona apropiadamente substituida, en presencia de una base  
 10 tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio, de prefe-  
 rencia mientras se calienta la solución a temperaturas de re-  
 flujo; seguido por la acidificación del intermediario carboxi-  
 lato, así formado, al correspondiente ácido fenoxialcárido  
 formilo substituído (IIb). La siguiente ecuación ilustra la  
 15 reacción:





en que X, m y H<sup>+</sup> están de acuerdo con lo definido más arriba; R<sup>3</sup> es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, por ejemplo metilo y M es el catión derivado de un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, etc., tal como un catión de sodio o potasio.

también se puede preparar los ácidos fenoxialcanoicos formilo sustituidos (IIa) mediante la hidrólisis, en una solución acuosa de un ácido o una base, del correspondiente éster de ácido fenoxialcanoico formilo sustituido (IIc, más adelante) según se ilustra mediante la siguiente ecuación;



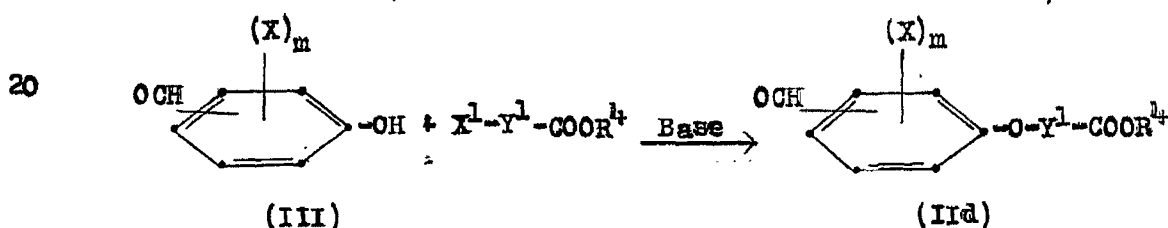
en que X, m y n están de acuerdo con lo definido más arriba y R<sup>4</sup> es un radical hidrocarbilo, por ejemplo alquilo, etc.

Se puede preparar también los ésteres de ácido fenoxialcanoico formilo sustituido (IIc), a los cuales se emplea también como materiales de partida en la preparación de los productos ácido  $\Delta$ [(2-nitro-1-alquenil)ariloxi]alcanoico (I) de la presente invención mediante cualquiera de tres diferentes vías: (a) mediante la esterificación de un benzaldehido hidroxilo sustituido nuclear apropiado (III); (b) mediante la esterificación de un ácido fenoxialcanoico formilo sustituido (IIb); o (c) mediante la formilación de un éster de ácido fenoxialcanoico (V, más adelante).

Se lleva a cabo el procedimiento de esterificación (a) para la preparación de los ésteres de ácido fenoxialcanoico formilo sustituido en una manera similar a la descrita más arriba.



5 ba para la preparación de los correspondientes ácidos fenoxi-  
 alcanoicos formilo substituídos (IIa). Se trata un éster de  
 ácido haloalcanoico en que la cadena alquileo, que une los  
 grupos halógeno y carboxilo, es una fracción molecular metile-  
 no o trimetileno o un derivado alquilo substituído homólogo de  
 la misma, tal como un radical etilideno, con un benzaldehido  
 hidroxilo substituído nuclear (III) en presencia de una base  
 tal como carbonato de sodio o potasio o hidróxido de sodio o  
 potasio o en presencia de un alcoholato de sodio tal como etó-  
 xido de sodio y, de preferencia, a temperaturas por encima de  
 10 la temperatura ambiente. La elección de un solvente de reac-  
 ción apropiado depende considerablemente del carácter de los  
 reactivos empleados aunque, en general, se puede utilizar cual-  
 quier solvente que sea substancialmente inerte para los reacti-  
 vos y en el cual los reactivos son razonablemente solubles. El  
 15 etanol y la dimetilformamida han demostrado ser solventes par-  
 ticularmente ventajosos en los cuales se puede llevar a cabo  
 la síntesis. La siguiente ecuación ilustra la reacción:

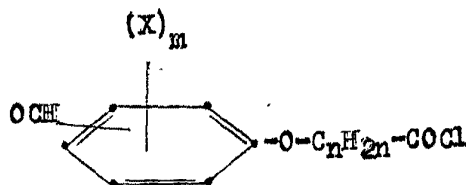


25 en que  $R^4$ ,  $X$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  y  $m$  estén de acuerdo con lo definido más  
 arriba. Se puede emplear solventes de reacción apropiados an-  
 que el etanol o la dimetilformamida han demostrado ser un medio  
 de reacción particularmente ventajoso. también, se puede lle-  
 var a cabo la reacción a las temperaturas ambiente aunque, en  
 general, es deseable llevar a cabo la reacción a temperaturas  
 30 por encima de la temperatura ambiente. también, se podrá apre-



ciar que, en vista de la limitación de la longitud de la cadena alquileo (es decir, la ligadura  $Y^1$ ) en el reactivo éster de ácido haloalcanoico, la precedente reacción de esterificación está limitada a la preparación de ésteres de ácido ariloxiacético y butílico formilo sustituidos, incluyendo sus derivados de cadena ramificada tales como los ésteres de ácido 2-(fenoxi-  
 5 lo formilo sustituido) propiónico, etc.

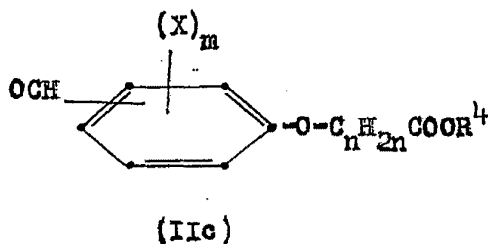
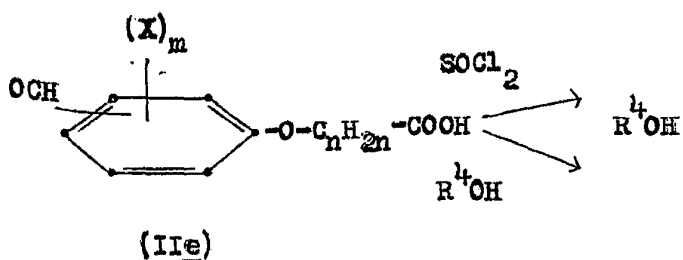
Se efectúa el procedimiento de esterificación (b) para la preparación de los ésteres de ácido fenoxialcanoico formilo sustituido apropiado (IIc) mediante la reacción de un ácido  
 10 fenoxialcanoico formilo sustituido apropiado (IIe) con un alcohol inferior apropiado, etc., en presencia de un catalizador, tal como un ácido mineral o trifluoruro de boro, para obtener el correspondiente producto esterificado; o, también, mediante  
 15 la reacción de un ácido fenoxialcanoico formilo sustituido (IIe) con un reactivo apropiado para formar el correspondiente haluro de ácido y luego tratando dicho haluro de ácido fenoxialcanoico formilo sustituido (IV, más adelante), así formado, con el  
 20 reactivo alcohol inferior, etc., para preparar el correspondiente producto esterificado (IIc). La siguiente ecuación ilustra los métodos de preparación:



(IV)

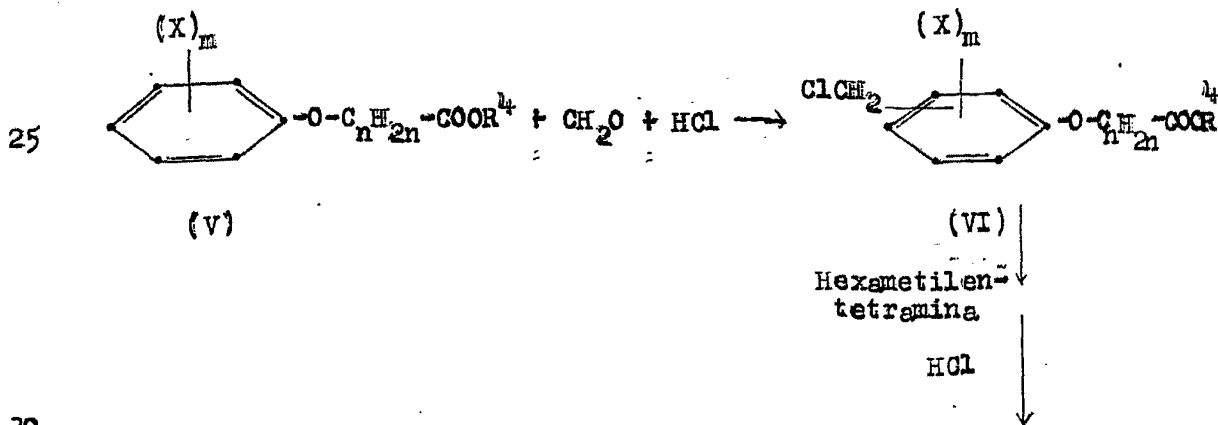
25

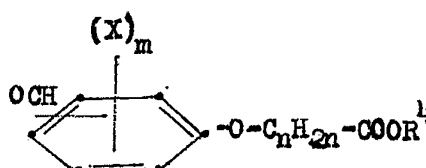
30



en que R<sup>4</sup>, X, m y n están de acuerdo con lo definido más arriba.

15 Se lleva a cabo el procedimiento de formulación (c), para preparar los materiales de partida éster de ácido fenóxi-  
alcanoico formilo sustituido (IIc), tratando un éster de ácido  
fenoxialcanoico apropiado (V, más adelante) con formaldehído y  
ácido clorhídrico concentrado para obtener el correspondiente  
éster de ácido fenoxialcanoico clorometilo sustituido (VI) y  
se trata entonces el derivado clorometilado, así obtenido, con  
20 hexametilentetramina y ácido clorhídrico concentrado bajo re-  
flujo para obtener el compuesto formilo sustituido deseado  
(IIc). La siguiente ecuación ilustra el procedimiento:





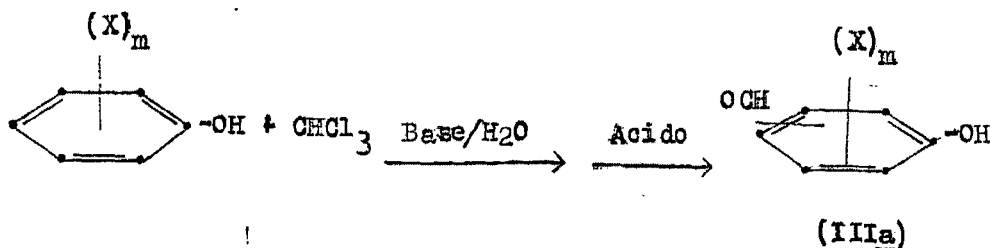
(IIIc)

5 en que R<sup>4</sup>, X, m y n están de acuerdo con lo definido más arriba.

10 Los intermediarios benzaldehído hidroxilo sustituido nuclear (III) son ya sea compuestos conocidos o se los puede preparar mediante métodos ya conocidos para los entendidos en la materia. Por ejemplo, tratando un fenol o derivado sustituido nuclear apropiado del mismo con cloroformo en presencia de una solución acuosa de una base y luego tratando la mezcla resultante con un ácido tal como ácido clorhídrico, se obtiene el correspondiente benzaldehído hidroxilo sustituido nuclear. Se puede obtener también dichos intermediarios benzaldehído hidroxilo sustituido mediante la reacción de un fenol, o derivado sustituido nuclear apropiado del mismo, con cianuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno (gas) en presencia de 20 cloruro de aluminio anhidro. De preferencia se lleva a cabo esta reacción en un solvente inerte, por ejemplo en una solución bencénica. La siguiente ecuación ilustra estos métodos de preparación:

25

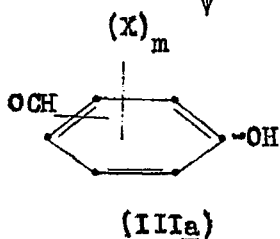
30



5

HCN  
 +  
 HCl (gas)  
 +  
 AlCl<sub>3</sub>

10



en que X y m están de acuerdo con lo definido más arriba.

15

En general se obtiene los ácidos  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alque-  
 nil)ariloxi/alcenoicos, y sus derivados éster, bajo la forma  
 de sólidos cristalinos y, si de desea, se los puede purificar  
 mediante recristalización a partir de un solvente apropiado.  
 Los solventes apropiados incluyen, por ejemplo, metanol, eta-  
 nol, ciclohexano, etc. o mezclas de solventes tales como una  
 mezcla de ácido acético y agua o una mezcla de etanol, agua y  
 benceno, etc.

20

25

Dentro del alcance de la presente invención están in-  
 cluidas las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacológi-  
 camente aceptables, de los presentes productos (I). En gene-  
 ral, cualquier base que forme una sal de adición de ácido con  
 los ácidos  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alquenil)ariloxi/alcenoicos (I) y cuyas  
 propiedades farmacológicas no causen un efecto fisiológico ad-  
 verso cuando es ingerida por el sistema del cuerpo, es conside-  
 rada como comprendida dentro del alcance de la presente inven-  
 ción; las bases apropiadas incluyen, por ejemplo, los hidróxi-

30



dos, carbonatos, etc., de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias tales como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, aminas heterocíclicas que contienen nitrógeno, por ejemplo pi-  
5 peridina, etc.

también incluidos dentro del alcance de la presente invención se encuentran los derivados amida de los ácidos  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alquenil)ariloxi $\sphericalangle$ alcanoicos (I) a los cuales se puede preparar mediante diversos métodos. De acuerdo con uno  
10 de los métodos, se prepara los derivados amida convirtiendo un ácido  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alquenil)ariloxi $\sphericalangle$ alcanoico (I) al correspondiente haluro de ácido en una manera convencional y tratando dicho haluro de ácido con amoniaco o una amina apropiada para obtener la amida deseada. Estos y otros métodos equivalentes  
15 para la preparación de los derivados amida de los presentes productos (I) resultarán evidentes para los entendidos en la materia y, en la medida en que dichos derivados son tanto no tóxicos como fisiológicamente aceptables para el sistema del cuerpo, dichas amidas son el equivalente funcional de los co-  
20 rrespondientes ácidos  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alquenil)ariloxi $\sphericalangle$ alcanoicos (I).

Los siguientes ejemplos ilustran los ácidos  $\sphericalangle$ (2-nitro-1-alquenil)ariloxi $\sphericalangle$ alcanoicos, ésteres y derivados amida de la presente invención y el método mediante el cual se los  
25 prepara. Sin embargo, los ejemplos son solamente ilustrativos y resultará evidente para los entendidos en la materia que todos los productos abarcados por la fórmula I, más arriba, pueden ser preparados en una manera análoga substituyendo los indicados en los ejemplos por los materiales de partida apropiados.  
30



EJEMPLO I

Acido [2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi]acético

Etapas A: 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido

5 En un frasco redondo de 5 lt., equipado con un agi-  
 tador, termómetro, condensador de reflujo y un embudo de goteo,  
 se dispone una mezcla de 2,3-diclorofenol (81 g., 0,5 mol), hi-  
 dróxido de calcio (280 g., 3,78 moles), carbonato de sodio (320  
 g., 3,02 moles) y agua (2 lt.). Se calienta la mezcla hasta  
 62° C. (temperatura interna), se interrumpe el calor y, a tra-  
 10 vés de un período de 1 h., se agrega por gotas cloroformo (719  
 g., 1,0 mol). La temperatura permanece aproximadamente a 65°  
 C. durante la adición, debido al calor de la reacción. Se ca-  
 lienta la mezcla a 90° C. durante 1 h. y luego se la acidifica  
 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (1.300 ml.)  
 15 mientras se mantiene la temperatura a 70° C. mediante enfriamien-  
 to externo.

Por enfriamiento hasta aproximadamente 20° C. se se-  
 para un sólido gomoso de color castaño; se decanta entonces el  
 agua y se extrae el residuo con tolueno caliente (500 ml.). Se  
 20 separa el agua residual con respecto a la solución toluénica a  
 la cual se filtra entonces y concentra hasta 150 ml. Al enfriar-  
 se, se separa 17,5 g. de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido cru-  
 do, cuyo punto de fusión es 176-180° C. Se cristaliza el pro-  
 ducto a partir de tolueno (150 ml.) para obtener 15,6 g. de  
 25 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido purificado, cuyo punto de fu-  
 sión es 181-183,5° C.

Análisis para  $C_7H_4Cl_2O_2$

Calculado: C, 44,01; H, 2,11; Cl, 37,12;

Hallado: C, 44,22; H, 2,30; Cl, 37,02.

30

Etapas B: (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo



Se agita una mezcla de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (32,9 g., 0,172 mol), carbonato de potasio anhidro (38,9 g., 0,39 mol) bromoacetato de etilo (66 g., 0,39 mol) y dimetilformamida (100 ml.) y se la calienta a 55-60° C. durante 1 h. Al agregar agua (300 ml.) se separa un sólido. Se seca el sólido y se le cristaliza a partir de ciclohexano (400 ml.) para obtener 42,0 g. (84%) de (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo, cuyo punto de fusión es 91-92° C.

Análisis para  $C_{11}H_{10}Cl_2O_4$

Calculado: C, 47,68; H, 3,64; Cl, 25,59;

Hallado: C, 47,67; H, 3,58; Cl, 25,40.

Etapa C:  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacetato de etilo.

Se disuelve (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo (4,88 g., 0,0175 mol) y n-butylamina (0,985 g., 0,0135 mol) en benceno seco (25 ml.) y se calienta la mezcla bajo un separador constante de agua hasta que ya no se separa más agua. Se evapora el benceno y al residuo se agrega nitroetano (3,73 g.) y ácido acético (10,4 ml.). Se calienta la mezcla hasta ebullición, se la enfría y se la agrega a agua enfriada con hielo. Se cristaliza el sólido, que se separa, a partir de una mezcla de 30 partes de etanol y 2 partes de agua para obtener 3,36 g. de  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacetato de etilo, cuyo punto de fusión es 88-88,5° C.

Análisis para  $C_{13}H_{13}Cl_2NO_5$

Calculado: C, 46,73; H, 3,92;

Hallado: C, 46,99; H, 3,80.

Etapa D: Acido  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacético.

Se disuelve  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi



xi/acetato de etilo (3 g., 0,009 mol) en ácido acético calien  
te (16 ml.) y se agrega agua (12 ml.) y ácido clorhídrico con-  
centrado (0,5 ml.) Se calienta entonces la mezcla y se la agi-  
ta al punto de ebullición durante 1 h. Por enfriamiento se se  
para un sólido. Al producto se le lava con agua y se le cris-  
taliza a partir de una mezcla de 15 partes de ácido acético y  
10 partes de agua para obtener 2 g. de ácido  $\angle$ 2,3-dicloro-4-  
(2-nitro-1-propenil)fenoxi/ácético, cuyo punto de fusión es  
171-173° C.

10

Análisis para  $C_{11}H_{19}Cl_2NO_5$

Calculado: C, 43,16; H, 2,96; N, 4,58

Hallado: C, 43,11; H, 3,04; N, 4,45.

EJEMPLO II

Acido  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/ácético.

15

Etapas A:  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acetato de etilo.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, Etapa C, pero substituyendo el nitroetano indicado en el mismo por una cantidad equivalente de 1-nitropropano, se obtiene  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acetato de etilo. Por recristalización a partir de una mezcla de 8 partes de ácido acético y 1 parte de agua el  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acetato de etilo funde a 109-113° C.

20

Etapas B: Acido  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)-fenoxi/ácético.

25

Se agrega  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acetato de etilo (4,41 g.) a una mezcla de ácido acético (20 ml.), agua (14 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (3/4 ml.) y se calienta la mezcla hasta ebullición. Se agrega entonces agua caliente para iniciar precipitación y se deja enfriar la

30



solución. Se cristaliza el sólido, que se separa, a partir de 4 partes de ácido acético y 3-1/2 partes de agua para obtener 2,06 g. de ácido  $\angle$ 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acetico, cuyo punto de fusión es 135,5-136,5 $^{\circ}$  C.

5

Análisis para  $C_{12}H_{11}Cl_2NO_5$

Calculado: C, 45,02; H, 3,46; N, 4,38;

Hallado: C, 45,22; H, 3,57; N, 4,21.

### EJEMPLO III

Acido  $\angle$ 4-(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acetico.

10

Etapas A: (4-formil-1-naftiloxi) acetato de etilo.

Durante 1 h., se calienta a 55-60 $^{\circ}$  C. una mezcla de 4-formilnaftol (13,0 g., 0,0755 mol), carbonato de potasio (15,0 g., 0,151 mol), bromoacetato de etilo (25 g., 0,151 mol) y dimetilformamida (75 ml.). Se trabaja entonces la mezcla como en el Ejemplo I, Etapa B, para obtener 13,2 g. de (4-formil-1-naftiloxi) acetato de etilo, cuyo punto de fusión es 99-100 $^{\circ}$  C. a partir de alcohol. Por análisis, 1 g. de (4-formil-1-naftiloxi)acetato de etilo, cristaliza dos veces más a partir de alcohol, y proporciona una muestra de producto que tiene un punto de fusión de 100-101,5 $^{\circ}$  C.

15

20

Análisis para  $C_{15}H_{14}O_4$

Calculado: C, 69,75; H, 5,46;

Hallado: C, 69,18; H, 5,58.

Etapas B:  $\angle$ 4-(2-nitro-1-butenil)naftiloxi/acetato de etilo

25

Substituyendo el (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo y nitroetano indicados en el Ejemplo I, Etapa C, por cantidades equimolares de (4-formil-1-naftiloxi)acetato de etilo y 1-nitropropano, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene el compuesto  $\angle$ 4-(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acetato de etilo. Por recris-

30



talización a partir de etanol el  $\square^4$ -(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acetato de etilo funde a 117-118° C.

Análisis para  $C_{18}H_{19}NO_5$ :

Calculado: C, 65,65; H, 5,82;

5

Hallado: C, 65,85; H, 5,89.

Etapa C: Acido  $\square^4$ -(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acético

Substituyendo el  $\square^{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de etilo del Ejemplo I, Etapa D, por  $\square^4$ -(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acetato de etilo (4,3 g.); y siguiendo substancialmente al procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene el producto ácido  $\square^4$ -(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acético. Por recristalización a partir de ácido acético el rendimiento de ácido  $\square^4$ -(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acético es 2,8 g. y el punto de fusión es 182-183° C.

10

Análisis para  $C_{16}H_{15}NO_5$ :

Calculado: C, 63,78; H, 5,02; N, 4,65;

15

Hallado: C, 63,98; H, 5,31; N, 4,64.

EJEMPLO IV

Acido  $\square^{2,3}$ -dimetil-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético.

Etapa A: (2,3-dimetilfenoxi)acetato de etilo.

20

Se carga un frasco de fondo redondo, de 500 ml., con 2,3-dimetilfenol (78 g., 0,64 mol), dimetilformamida (450 ml), carbonato de potasio anhidro (195 g., 1,4 mol) y bromoacetato de etilo (225 g., 1,34 moles). Se calienta la mezcla de reacción, agitada, a 60-65° C. en un baño de agua durante 45 min. y luego se la vierte en 1,5 lt. de agua enfriada con hielo. Al producto se le extrae con éter (500 ml.), se le lava con tres porciones de 500 ml. de agua y se le seca sobre sulfato de magnesio. Se destila el éter a presión reducida y se fracciona el producto para obtener 86 g. (65%) de (2,3-dimetilfe-

25

30



noxi)acetato de etilo, cuyo punto de ebullición es 153-155°C/15 mm. Se utiliza el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B:  $\Delta$ 2,3-dimetil-4-(clorometil)fenoxi/acetato de etilo

5 Se carga un frasco de fondo redondo, de 250 ml., provisto con un agitador, condensador y tubo de entrada de gas, con (2,3-dimetilfenoxi)acetato de etilo (21 g., 0,1 mol), benceno (40 ml.), ácido clorhídrico concentrado (25 ml.) y formaldehido (18 ml. de una solución acuosa al 37%). A la solución vigorosamente agitada se la enfría hasta -8°C. en un baño de hielo-sal y se la trata con cloruro de hidrógeno durante 1,5 h. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 2 hr. y luego se separa la capa bencénica, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato de magnesio. Se destila el benceno a presión reducida y se recristaliza el producto a partir de éter de petróleo para obtener 23,5 g. (92%) de  $\Delta$ 2,3-dimetil-4-(clorometil)fenoxi/acetato de etilo, cuyo punto de fusión es 72-74°C.

20 Análisis para  $C_{13}H_{17}ClO_3$ :  
Calculado: C, 60,82; H, 6,67; Cl, 13,81;  
Hallado: C, 61,06; H, 6,61; Cl, 13,58.

Etapa C:  $\Delta$ 2,3-dimetil-4-formilfenoxi/acetato de etilo.

25 Durante 4 hr. se somete a reflujo una mezcla de  $\Delta$ 2,3-dimetil-4-(clorometil)fenoxi/acetato de etilo (14,8 g., 0,057 mol), hexametilentetramina (14,7 g., 0,105 mol) y etanol acuoso al 60% (75 ml.). A la mezcla de reacción se agrega entonces ácido clorhídrico concentrado (30 ml.) y, después de 5 min. adicionales de reflujo, se vierte la mezcla en agua enfriada con hielo. Al producto se le extracta en éter y se le destila para



obtener 7.5 g. (56%) de (2,3-dimetil-4-formilfenoxi)acetato de etilo, cuyo punto de ebullición es 140-145° C./0,05 mm.

Análisis para  $C_{13}H_{16}O_4$

Calculado: C, 66,08; H, 6,83;

5

Hallado: C, 66,43; H, 6,99.

Etapas D: /2,3-dimetil-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de etilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo I,

Etapas C, pero substituyendo el (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo indicado en dicho ejemplo por (2,3-dimetil-4-formilfenoxi)acetato de etilo, se obtiene /2,3-dimetil-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de etilo.

10

Etapas E: Acido/2,3-dimetil-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, Etapas D,

15

pero substituyendo el /2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de etilo descrito en dicho ejemplo por /2,3-dimetil-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de etilo, se obtiene ácido /2,3-dimetil-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético.

EJEMPLO V

20

Acido /4-(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxi/acético.

Etapas A: /4-(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxi/acetato de etilo.

25

Se disuelve (4-formil-1-naftiloxi)acetato de etilo (6,1 g., 0,0226 mol) y n-butilamina (1,65 g., 0,0226 mol) en benceno seco (60 ml.) y se calienta la mezcla bajo un separador constante de agua hasta que ya no se separa más agua. Se evapora entonces el benceno a presión reducida y a la aldimina residual. Se agrega nitroetano (12,5 g., 0,165 mol) en ácido acético glacial (35 ml.). Se calienta la mezcla hasta ebullición, se la enfría levemente y, con agitación, se la agrega a hielo triturado. Una vez que se derritió el hielo se recoge por fil-

30



tración el sólido de color amarillo que se forma, se le seca por succión y se le cristaliza a partir de etanol para obtener 6,5 g. de 4-(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxiacetato de etilo cuyo punto de fusión es 148-150° C.

5

Análisis para  $C_{17}H_{17}NO_5$ :

Calculador: C, 64,75; H, 5,44;

Hallador: C, 64,38; H, 5,00.

Etapa B: Acido 4-(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxiacético.

10

Substituyendo el 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacetato de etilo del Ejemplo I, Etapa D, por una cantidad equimolar de 4-(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxiacetato de etilo, y siguiendo substancialmente el procedimiento descripto en dicho ejemplo, se obtiene 3,2 g. de ácido 4-(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxiacético, cuyo punto de fusión es 190-191° C., por recristalización a partir de ácido acético.

15

Análisis para  $C_{15}H_{13}NO_5$ :

Calculador: C, 62,71; H, 4,56; N, 4,88;

Hallador: C, 62,63; H, 4,45; N, 4,85.

EJEMPLO VI

20

Acido 2-(2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi)propiónico

Etapa A: 2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propionato de etilo

Durante 16 hr., se calienta a 55-60° C. una mezcla de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido (5,0 g.),  $\alpha$ -bromopropionato de etilo (9,2 g.) y carbonato de potasio (5,2 g.) en dimetil-formamida (25 ml.). A la mezcla se la diluye con agua y se cristaliza el sólido, que se separa, a partir de ciclohexano para obtener 4,6 g. de 2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propionato de etilo, cuyo punto de fusión es 67,5-68,5° C.

25

Análisis para  $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ :

Calculador: C, 49,51; H, 4,15; Cl, 24,36;

30



Hallados: C, 49,97; H, 4,57; Cl, 23,78.

Etapas B: Acido 2- $\sqrt{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/propiónico.

5 Se somete a reflujo 2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi) propionato de etilo (2,0 g.), n-butilamina (0,51 g.) y benceno, hasta que ya no se destila más agua. Se evapora el benceno y al residuo se agrega nitroetano (1,9 g.) y ácido acético (6 ml.). Se calienta la mezcla hasta ebullición, se la enfría y se la extracta con éter. A la capa etérea se la seca entonces sobre sulfato de magnesio, se la evapora y se agrega el

10 aceite residual a ácido acético (15 ml.), agua (10 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml.). Se somete a reflujo la mezcla durante 1 hr. y luego se la vierte sobre hielo. Se cristaliza el sólido, que se separa, a partir de una mezcla de 1

15 parte de benceno y 1 parte de hexano para obtener un sólido fino al cual se identifica como ácido 2- $\sqrt{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/propiónico, cuyo punto de fusión es 144-145°C.

Análisis para  $C_{12}H_{11}Cl_2NO_5$

20 Calculado: C, 45,02; H, 3,46; N, 4,38;  
Hallado: C, 44,90; H, 3,59; N, 4,39.

EJEMPLO VII

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

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas A-D, pero substituyendo el nitroetano indicado en el Ejemplo 1, Etapa C, por una cantidad equimolar de nitrometano, se obtiene ácido  $\sqrt{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitrovinil)fenoxi/acético, cuyo punto de fusión es 205,5-206,5°C., por recristalización a partir de una mezcla de 15 partes de ácido acético y 10 partes de agua.

30



Análisis para  $C_{10}H_7Cl_2NO_5$

Calculador: C, 41,12; H, 2,42; N, 4,80;

Hallador: C, 41,30; H, 2,71; N, 4,59.

EJEMPLO VIII

5 Acido 2- $\overline{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi $\overline{7}$ propiónico.

siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapas A y B, pero substituyendo el nitroetano indicado en la Etapa B del mismo, por una cantidad equimolar de 1-nitropropano, se obtiene el producto ácido 2- $\overline{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi $\overline{7}$ propiónico, cuyo punto de fusión es 138-139° C., por recristalización a partir de una mezcla de 1 parte de benceno y 1 parte de hexano.

10

Análisis para  $C_{13}H_{13}Cl_2NO_5$

Calculador: C, 46,72; H, 3,92; N, 4,19;

15

Hallador: C, 46,75; H, 4,04; N, 4,30.

EJEMPLO IX

Acido  $\overline{2}$ ,4-dicloro-6-(2-nitro-1-butenil)fenoxi $\overline{7}$ acético.

Etapas A: (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)acetato de etilo

Durante 1 hr, se calienta a 50-55° C. una mezcla de 2,4-dicloro-6-formilfenol (25,0 g., 0,131 mol), carbonato de potasio (26,4 g., 0,19 mol) y bromoacetato de etilo (32,0 g., 0,19 mol) en dimetilformamida y luego se la diluye con agua (300 ml.). Se cristaliza el sólido, que se separa, a partir de una mezcla de 4 partes de alcohol y 3 partes de agua de manera de obtener 31 g. de (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)-acetato de etilo, cuyo punto de fusión es 52-53° C.

20

25

Análisis para  $C_{11}H_{10}Cl_2O_4$

Calculador: C, 47,69; H, 3,64; Cl, 25,60;

Hallador: C, 47,65; H, 3,97; Cl, 25,46.

30

Etapas B: Acido  $\overline{2}$ ,4-dicloro-6-(2-nitro-1-butenil)fenoxi $\overline{7}$



acético.

En un separador de agua se somete a reflujo (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)acetato de etilo (4,88 g.), n-butil-  
 amina (1 g.) y benceno (50 ml.) hasta que cesa el desprendi-  
 miento de agua. Se evapora el benceno y se agrega ácido acé-  
 tico (10 ml.) y 1-nitropropano (4,5 g.). Se somete a reflujo  
 la mezcla durante 10 min. Se evapora entonces los solventes  
 a presión reducida y se agrega ácido acético (20 ml.), agua  
 (14 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml.). Se somete a  
 reflujo la mezcla durante 48 hr. y se la vierte en agua. Se  
 separa un aceite y solidifica lentamente. Se extrae el sólido  
 con 10 porciones de 50 ml. de ciclohexano caliente y a  
 los extractos combinados se los concentra hasta 100 ml. y se  
 los deja enfriar. El sólido que se separa funde a 125,5-130,2  
 C. Por extracción adicional con ciclohexano se eleva el punto  
 de fusión del producto ácido 2,4-dicloro-6-(2-nitro-1-butenil)  
fenoxiacético hasta 136-137,2 C.

Análisis para  $C_{12}H_{11}Cl_2NO_5$

Calculado: C, 45,02; H, 3,46; N, 4,38;

Hallado: C, 45,12; H, 3,60; N, 4,41.

EJEMPLO X

Acido 4-(2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi)butírico.

Etapas A: Acido 4-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)butírico

Durante 1-1/2 hr., se calienta a 50-60 C. una mez-  
 cla de 2,3-dicloro-4-formilfenol (5,73 g., 0,03 mol), 4-bro-  
 mobutirato de etilo (11,7 g., 0,06 mol) y carbonato de potasio  
 (8,28 g., 0,06 mol) en dimetilformamida (25 ml.). Se agrega  
 agua (50 ml.) y a la mezcla se la extrae con éter. Se seca  
 el extracto etéreo y se le evapora. Al residuo se agrega una  
 solución compuesta por 48 ml. de bisulfito de sodio al 40% y



12 ml. de alcohol. Se lava entonces con alcohol y éter el com-  
puesto de adición bisulfito precipitado. Al sólido se le sus-  
pende en agua y se le calienta en un baño de vapor. Se forma  
una capa aceitosa del aldehído libre. Se decanta entonces el  
5 agua caliente y a la capa aceitosa se la extrae con éter y  
se evapora el éter. Se calienta el residuo hasta 80s C. en  
una mezcla de hidróxido de potasio (2,8 g.), metanol (30 ml.)  
y agua (5 ml.), se evapora hasta sequedad la solución resultant  
te y se disuelve el residuo en agua. Por acidificación se sepa-  
10 ra un sólido. Se cristaliza el sólido a partir de benceno de  
manera de obtener 2,9 g. de ácido 4-(2,3-dicloro-4-formilfeno-  
xi)butírico, cuyo punto de fusión es 147-148s C.

Análisis para  $C_{11}H_{11}Cl_2O_4$

Calculado: C, 47,67; H, 3,64; Cl, 25,59;

15 Hallado: C, 47,70; H, 3,60; Cl, 25,65.

Etapa B: Acido 4-(2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi)-  
xi-butírico.

Durante 3 hr., se somete a reflujo el ácido 4-(2,3-di-  
cloro-4-formilfenoxi)butírico (2,7 g., 0,01 mol) y n-butilamina  
20 (2,2 g., 0,03 mol), en benceno, hasta que ya no se desprende  
más agua. Se evapora el benceno y se agrega entonces ácido acé-  
tico (12 ml.) y 1-nitropropano (3,6 g., 0,04 mol). Se calienta  
la mezcla hasta ebullición y luego se la vierte sobre hielo. Al  
sólido amarillo que se separa se le cristaliza a partir de eta-  
25 nol para obtener 1,3 g. de ácido 4-(2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-bu-  
tenil)fenoxi)butírico, cuyo punto de fusión es 155-156,5s C.

Análisis para  $C_{14}H_{15}Cl_2NO_5$

Calculado: C, 48,29; H, 4,50; N, 4,02;

Hallado: C, 48,51; H, 4,42; N, 4,30.



Acido 3- $\overline{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/propiónico

Etapas A: Acido 3-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propiónico

5 Se disuelve 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (38,2 g., 0,2 mol) en una solución al 10% de hidróxido de sodio (200 mol). Se calienta la solución hasta ebullición y se agrega por gotas  $\beta$ -propiolactona (144 g., 2,0 moles) a un régimen tal como para mantener la solución en ebullición. Durante la adición, se agrega por porciones solución al 10% de hidróxido de sodio para mantener una mezcla alcalina. Luego se enfría la solución y se la acidifica. Al material precipitado se le disuelve en éter y se extrae el producto en una solución al 5% de bicarbonato de sodio. La acidificación de la solución acuosa precipita ácido 3-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propiónico, al cual se purifica mediante recristalización a partir de acetato de etilo.

10

15

Etapas B: Acido 3- $\overline{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/propiónico.

20 Siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapas B, pero substituyendo el 1-nitropropano indicado en el mismo por 1-nitrobutano, se obtiene el compuesto ácido 3- $\overline{2}$ ,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/propiónico.

EJEMPLO XII

Acido  $\overline{2}$ ,3-dimetil-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acético,

25 Durante 10 hr., se calienta a 55 $\overline{2}$  C. una mezcla de 2,3-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (1 g., 0,0081 mol), bromoacetato de etilo (2,7 g., 0,0162 mol) y carbonato de potasio (2,26 g., 0,0162 mol) en dimetilo formamida y luego se la vierte en agua. Al aceite que se separa se le extrae con éter. Al extracto etéreo se le lava con agua, se le seca y se le evapora.

30



Al residuo, (2,3-dimetil-4-formilfenoxi)acetato de etilo, (2,0 g.), se le somete a reflujo con n-butilamina (1,5 g., 0,0076 mol) y benceno (20 ml.) hasta que cesa el desprendimiento de agua (1-1/2 hr.). Se evapora el benceno y se agrega ácido acético (10 ml.) y 1-nitropropano (2,0 g.). Se calienta entonces la mezcla hasta ebullición y se la vierte en agua. Al precipitado aceitoso resultante se le aísla por medio de éter y se le hidroliza mediante calentamiento con una mezcla de ácido acético, agua y ácido clorhídrico. Al agregar la mezcla de hidrólisis a agua, se separa un sólido. Se cristaliza el sólido a partir de una mezcla de 1 parte de ácido acético y 5 partes de agua para obtener ácido 2,3-dimetil-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxiacético, cuyo punto de fusión es 138,5-139,5° C.

15 Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub>  
 Calculado: C, 60,20; H, 6,14;  
 Hallado: C, 60,67; H, 6,30.

EJEMPLO XIII

Acido 2,4-dicloro-6-(2-nitrovinil)fenoxiacético.

Etapas A: Acido (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)acético.

20 Se disuelve (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)acetato de etilo (19,0 g.) en metanol (100 ml.) que contiene hidróxido de potasio (4,5 g.). Se calienta la mezcla hasta ebullición, luego se la agrega a una mezcla de ácido acético, agua y ácido clorhídrico y se la cristaliza entonces a partir de cloruro de n-butilo para obtener 12,4 g. de ácido (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)acético, cuyo punto de fusión es 163-165° C.

25 Análisis para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
 Calculado: C, 43,40; H, 2,43;  
 Hallado: C, 43,80; H, 2,23.

30 Etapas B: Acido 2,4-dicloro-6-(2-nitrovinil)fenoxiacético



Se somete a reflujo ácido (2,4-dicloro-6-formilfenoxi)acético (10 g., 0,04 mol) y n-butilamina (8,8 g., 0,012 mol) en benceno (75 ml.) hasta que ya no se desprende más agua (3 hr.). Se agrega ácido acético (30 ml.) y se evapora el benceno a presión reducida. A la solución de ácido acético que queda se agrega nitrometano (7,3 g., 0,12 mol). Se calienta la mezcla hasta ebullición y se la vierte en agua. Al sólido que se separa se le cristaliza a partir de una mezcla de 7 partes de etanol, 5 partes de agua y a partir de benceno de manera de obtener ácido 2,4-dicloro-6-(2-nitrovenil)fenoxiacético, cuyo punto de fusión es 152-153,5º C.

Análisis para  $C_{10}H_9Cl_2NO_5$

Calculado: C, 41,12; H, 2,42; N, 4,80;

Hallado: C, 41,10; H, 2,63; N, 4,79.

EJEMPLO XIV

Acido 2,4-dicloro-6-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacético.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo XIII, pero substituyendo el nitrometano indicado en el mismo por nitroetano, se obtiene, después de cristalización a partir de una mezcla de ligroína benceno, metil ciclohexano y cloruro de n-butilo, ácido 2,4-dicloro-6-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacético, cuyo punto de fusión es 113,5-114º C.

Análisis para  $C_{11}H_9Cl_2NO_5$

Calculado: C, 43,16; H, 2,96; N, 4,58;

Hallado: C, 43,37; H, 3,10; N, 4,57.

EJEMPLO XV

Acido 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-heptenil)fenoxiacético

Etapas A: Acido (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acético

Se disuelve (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo (19,0 g.) en metanol (100 ml.) que contiene hidróxido



5 de potasio (4,5 g.). Se calienta la mezcla hasta ebullición, se la vierte en agua y se acidifica a la solución. Se cristaliza el sólido, que se separa, a partir de acetonitrilo de manera de obtener 12,4 g. de ácido (2,3-dicloro-4-formilfenoxi) acético, cuyo punto de fusión es 207-210° C.

Etapas B: Acido [2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-heptenil)fenoxi] acético.

10 Substituyendo el ácido (2,4-dicloro-6-formilfenoxi) acético y nitrometano del Ejemplo XIII por cantidades equimolares de ácido (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acético y 1-nitrohexano, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene ácido [2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-heptenil)fenoxi]acético, cuyo punto de fusión es 132-133° C., a partir de metilciclohexano.

15 Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>  
 Calculado: C, 49,74; H, 4,73; N, 3,87;  
 Hallado: C, 49,84; H, 4,73; N, 3,90.

EJEMPLO XVI

Acido [2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-hexenil)fenoxi]acético.

20 Substituyendo el ácido (2,4-dicloro-6-formilfenoxi) acético y nitrometano del Ejemplo XIII, por cantidades equimolares de ácido (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acético y 1-nitropentano, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene ácido [2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-hexenil)fenoxi]acético cuyo punto de fusión es 138-139° C., a

25 partir de metilciclohexano.

Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>  
 Calculado: C, 48,24; H, 4,34; N, 4,02;  
 Hallado: C, 48,51; H, 4,29; N, 4,30.

EJEMPLO XVII



2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de metilo

Se disuelve ácido 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético (1 g.) en una mezcla de metanol (19 ml.) y ácido sulfúrico (10 gotas). Se agita la mezcla a 20-25°C. durante 1 hr. con lo cual se separa un sólido. Se cristaliza el sólido a partir de metanol para obtener 600 mg. de 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de metilo, cuyo punto de fusión es 118-119°C.

Análisis para  $C_{12}H_{12}Cl_2NO_5$

Calculado: C, 45,02; H, 3,46; N, 4,28;  
Hallado: C, 45,17; H, 3,36; N, 4,17.

EJEMPLO XVIII

2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetamida

Se disuelve ácido 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético (4,0 g., 0,01306 mol) en benceno (50 ml.) y se agrega cloruro de tionilo (4,0 g., 0,0333 mol). Se somete entonces a reflujo la mezcla durante 2 hr. y se evapora a presión reducida benceno y cloruro de tionilo en exceso. Se agrega nuevamente benceno adicional y se evapora la mezcla hasta sequedad para obtener un aceite. Al aceite se agrega un exceso de hidróxido de amonio concentrado (10 ml.) con lo cual se produce solidificación. Se recoge entonces el sólido y se le recristaliza a partir de una mezcla de benceno y hexano para obtener 1,54 g. de 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetamida, cuyo punto de fusión es 155-158°C. Recristalización adicional del producto a partir de una mezcla de benceno (50 ml.) y acetonitrilo (1 ml.) proporciona 580 mg. de 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetamida, cuyo punto de fusión es 161,5-162°C., con un rendimiento de 13,8%.

Análisis para  $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_4$

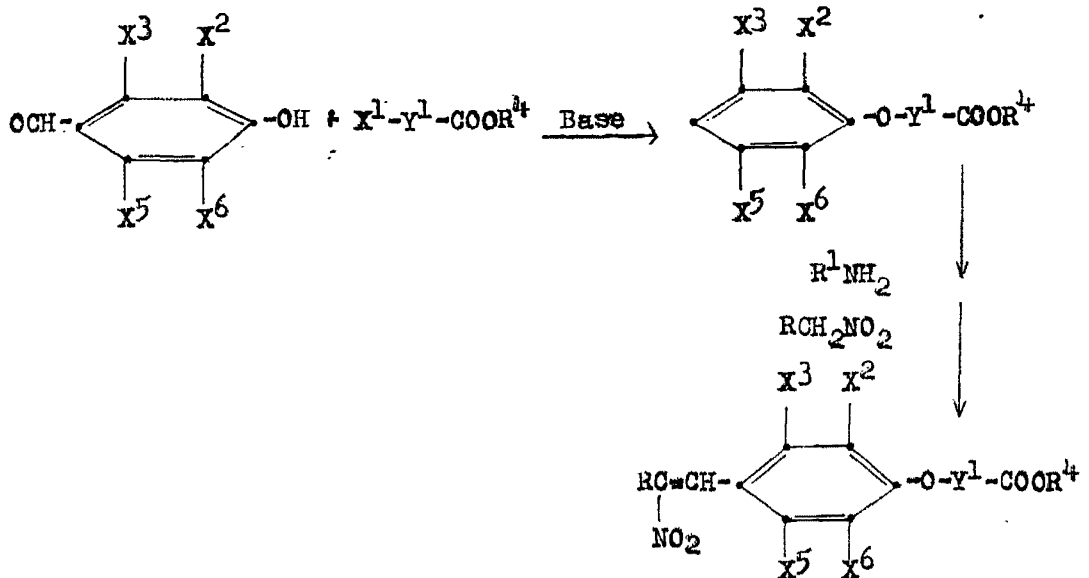
30



Calculado: C 43,30; H, 3,31; Cl, 23,24;

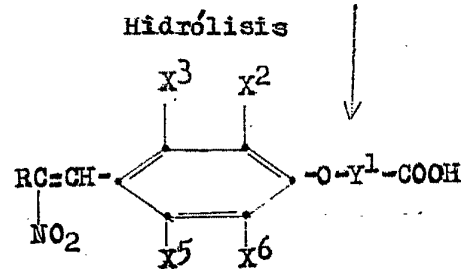
Hallado: C, 43,43; H, 3,23; Cl, 23,12

En una manera similar a la descrita en el Ejemplo I, Etapas B, C y D, más arriba, para la preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxiacético, se puede obtener todos los productos ácido  $\alpha$ -(2-nitro-1-alquenil)ariloxialcanóico (I) de la presente invención. Por consiguiente, substituyendo los reactivos 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído, bromoacetato de etilo y nitroetano indicados en el Ejemplo I, por el benzaldehído hidroxilo substituído nuclear apropiado, haloalcanoato de alquilo y nitroalcano o nitroalcano arilo substituído, respectivamente, y siguiendo substancialmente el procedimiento descrito en las Etapas B, C y D de dicho Ejemplo, se puede obtener todos los productos ácido  $\alpha$ -(2-nitro-1-alquenil)ariloxialcanóico (I) de la presente invención. Las siguientes ecuaciones ilustran la reacción del Ejemplo I, Etapas B, C y D y, juntamente con la Tabla I, indican los materiales de partida hidroxibenzaldehído nuclear, haloalcanoato de alquilo, nitroalcano o nitroalcano arilo substituído del procedimiento y los correspondientes productos producidos mediante el mismo;



25

30



5

TABLA I

EJ	R	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	Y <sup>1</sup>	
10	19	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
	20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
	21	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
	22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
	23	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	-CH <sub>2</sub> -
15	24	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
	25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
	26	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CHCH <sub>3</sub> †
	27	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	-CHCH <sub>3</sub> -
20	28	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	-CH <sub>2</sub> -
	29	-CH <sub>3</sub>		-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

25

30

Los productos de la presente invención son agentes diuréticos y saluréticos a los cuales se puede administrar en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos convencionales, por ejemplo mediante administración oral bajo la forma de una tableta, como así también mediante inyección endovenosa. También, se puede variar la dosis de los productos sobre una amplia gama, por ejemplo bajo la forma de tabletas acanala



das que contienen 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg. del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que debe ser tratado.

5 Se puede administrar una forma apropiada de dosis unitaria de los productos de la presente invención mezclando 20 mg. de un ácido  $\left[ (2\text{-nitro-1-alkenil})\text{ariloxi} \right] \text{alcanoico (I)}$  o una sal de adición de ácido apropiada, éster o derivado amida del mismo, con 174 mg. de lactosa y 6 mg. de estearato de magnesio y disponiendo los 200 mg. de la mezcla en una cápsu-  
10 la de gelatina No 1. De manera similar, empleando más cantidad del ingrediente activo y menos cantidad de lactosa, se puede disponer otras formas de dosis en cápsulas de gelatina No 1, y si fuera necesario mezclar conjuntamente más de 200 mg. de ingredientes, se puede emplear cápsulas más grandes. Se puede  
15 preparar tabletas comprimidas, pildoras u otras dosis unitarias deseadas para incorporar los compuestos de la presente invención mediante métodos convencionales y, si se desea, se los puede producir como elixiris o como soluciones inyectables mediante métodos bien conocidos para los farmacéuticos.

20 También está comprendido dentro del alcance de la presente invención combinar dos o más de los compuestos de la presente invención en una forma de dosis unitaria o combinar uno o más de los compuestos con otros diuréticos y saluréticos conocidos, o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados  
25 en forma unitaria de dosis.

Se incluye el siguiente ejemplo para ilustrar la preparación de una forma representativa de dosis.

EJEMPLO XXX



Cápsulas llenadas en seco que contienen 20 mg. de Ingrediente Activo, por Cápsula.

---

	<u>Por Cápsula</u>
5      Ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético	20 mg.
Lactosa	174 mg.
Estearato de magnesio	<u>6 mg.</u>
Cápsula tamaño n° 1	200 mg.

10      Se reduce el ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético hasta un polvo n° 60 y luego se hace pasar sobre el polvo la lactosa y estearato de magnesio a través de una tela de cedazo n° 60 y se mezcla durante diez minutos, los ingredientes combinados y se llena con ellos cápsulas de gelatina seca n° 1.

15      Se puede preparar cápsulas similares llenadas en seco reemplazando el ingrediente activo del precedente ejemplo por cualquiera de los otros nuevos compuestos de la presente invención.

20      De la precedente descripción resultará evidente que los productos ácido  $\sqrt{(2\text{-nitro-1-alquenal})\text{ariloxi}}/\text{alcanoico}$  (I) de la presente invención constituyen una clase valiosa de compuestos que no han sido preparados hasta ahora. Los entendidos en la materia podrán apreciar también que los procedimientos descritos en los precedentes ejemplos son simplemente ilustrativos y son susceptibles de una amplia variación y modificación sin apartarse del principio de la presente invención.

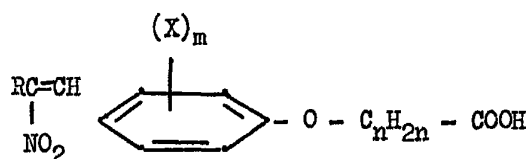


N O T A  
=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente un compuesto que tiene la fórmula :

5



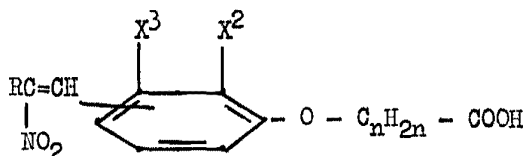
10 en que R es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; los radicales X son miembros similares ó no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo y, considera-

15 dos conjuntamente, dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbílenco que contiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus

20 puntos de fijación; m es un entero que tiene un valor de 2 a 4 y n es un entero que tiene un valor de 1 a 3; que comprende la reacción de un miembro elegido del grupo que consiste en un éster de un correspondiente ácido fenoxialcanoico formilo sustituido con una amina primaria, seguido por la reacción del intermediario, así formado, con un miembro elegido del grupo que consiste en un nitroalcano ó un nitroalcano arilo sustituido e hidrolizar el intermediario esterificado, así formado, al producto deseado.

2. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente un compuesto que tiene la fórmula :

25

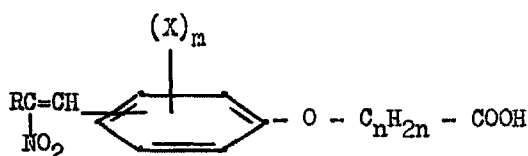


30 en que R es alquilo inferior;  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  representan cada una un miembro



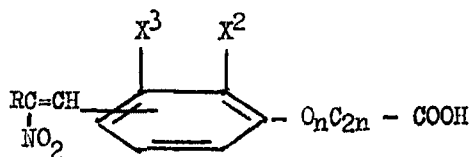
bro elegido del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y 1,3-butadienileno y  $\underline{n}$  es un entero que tiene un valor de 1 a 3; que comprende la reacción de un éster de un correspondiente ácido fenoxialcanoico formilo sustituido con una amina primaria, seguido por la reacción del intermediario, así formado, con un nitroalcano e hidrolizar el intermediario esterificado, así formado, al producto deseado.

3. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente un compuesto que tiene la fórmula :



en que R es un miembro elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; los radicales X son miembros similares ó no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo y, considerados conjuntamente, dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbílono que contiene 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación;  $\underline{m}$  es un entero que tiene un valor de 2 a 4 y  $\underline{n}$  es un entero que tiene un valor de 1 a 3; que comprende la reacción de un miembro elegido del grupo que consiste en un correspondiente ácido fenoxialcanoico formilo sustituido con una amina primaria, seguido por la reacción del intermediario, así formado, con un miembro elegido del grupo que consiste en un nitroalcano ó un nitroalcano arilo sustituido.

4. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente un compuesto que tiene la fórmula :



5 en que R es alquilo inferior;  $X^2$  y  $X^3$  representan cada una un miembro elegido del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y 1,3-butadienileno y  $n$  es un entero que tiene un valor de 1 a 3; que comprende la reacción de un correspondiente ácido fenoxialcanoico formilo sustituido con una amina primaria, seguido por la reacción  
10 del intermediario, así formado, con un nitroalcano.

5. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético, que comprende la reacción de (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo con n-butilamina y luego con nitroetano e hidrolizar el  $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de etilo, así formado,  
15 al producto deseado.

6. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acético, que comprende la reacción de (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo con n-butilamina y luego con 1-nitropropano e hidrolizar el  $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acetato de etilo, así formado, al producto deseado.  
20

7. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\overline{4}$ -(2-nitro-1-butenil)-1-naftiloxi/acético, que comprende la reacción de (4-formil-1-naftiloxi)acetato de etilo con n-butilamina y luego con 1-nitropropano e hidrolizar el  $\overline{4}$ -(2-nitro-1-butenil)naftiloxi/acetato de etilo, así formado, al producto deseado.  
25

8. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\overline{4}$ -(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxi/acético, que  
30

332083



comprende la reacción de (4-formil-1-naftiloxi)acetato de etilo con n-butilamina y luego con nitroetano e hidrolizar el  $\sqrt{4}$ -(2-nitro-1-propenil)-1-naftiloxi/acetato de etilo, así formado, al producto deseado.

- 5            9. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/propiónico, que comprende la reacción de 2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propionato de etilo con n-butilamina y luego con nitroetano e hidrolizar el intermediario, así formado, al producto deseado.
- 10           10. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/propiónico, que comprende la reacción de 2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propionato de etilo con n-butilamina y luego con l-nitropropano e hidrolizar el intermediario, así formado, al producto deseado.
- 15           11. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\sqrt{2,3}$ -dimetil-4-(2-nitro-1-butenil)fenoxi/acético, que comprende la reacción de (2,3-dimetil-4-formilfenoxi)acetato de etilo con n-butilamina y luego con l-nitropropano e hidrolizar el intermediario, así formado, al producto deseado.
- 20           12. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-heptenil)fenoxi/acético, que comprende la reacción de ácido (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acético con n-butilamina y luego con l-nitrohexano para obtener el producto deseado.
- 25           13. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-hexenil)fenoxi/acético, que comprende la reacción de ácido (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acético con n-butilamina y luego con l-nitropentano para obtener el producto deseado.
- 30           14. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y espe-



cialmente  $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acetato de metilo, que comprende la reacción de ácido  $\overline{2,3}$ -dicloro-4-(2-nitro-1-propenil)fenoxi/acético con metanol en presencia de ácido sulfúrico.

5 15. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y especialmente ácido  $\overline{4}$ -(2-nitro-1-butenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi/acético, que comprende la reacción de  $\overline{4}$ -formil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi/acetato de etilo con n-butilamina y luego con 1-nitropropano e hidrolizar el intermediario, así formado, al producto deseado.

10 16. - Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos.

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

BARCELONA,

27 SET. 1968

p. e.

JOAQUIN BOLLIBAR

P. P.