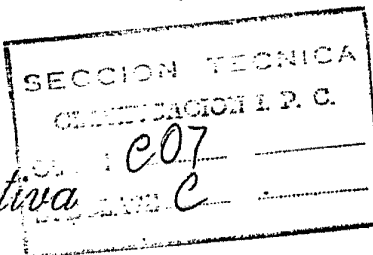


383582

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6265/III.

383582



Memoria Descriptiva

sobre:

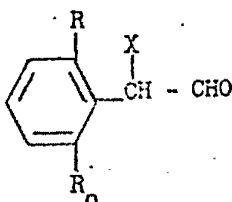
Procedimiento para la preparaci3n de α -cloro y
 α -bromo(2,6-fenil-sustituido)acetaldehidos.

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

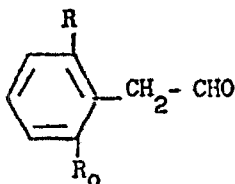
Esta invenci3n se relaciona con la prepara-
ci3n de α -cloro y α -bromo(2,6-fenil-sustituido)ace-
taldehido de f3rmula II:



II



en la que R y R₀, que pueden ser iguales o diferentes, significan cada una un átomo de flúor o de cloro, un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un radical trifluormetilo que comprende clorar o bromar un aldehído sustituido de fórmula IV:

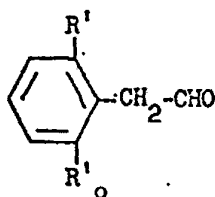


IV.

en la que R y R₀ tienen los significados arriba indicados, en un disolvente inerte.

10. El agente de cloración o bromación usado puede ser cloro, bromo o un compuesto que produce cloro o bromo, por ejemplo perbromuro de bromhidrato de piridinio, efectuándose la reacción con preferencia a una temperatura de -25° a -10° C aproximadamente, siendo deseable refluir seguidamente la mezcla de reacción.

Los compuestos de fórmula IV',



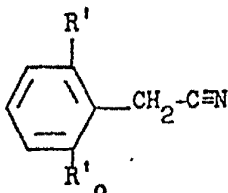
IV'

15. en la que R' y R'₀ significan cada una un átomo de flúor o de cloro, un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un radical trifluormetilo, con la condición de que ambas no sean halógeno, son nuevos.

20. Estos compuestos pueden prepararse tratando un fenil-acetonitrilo sustituido de fórmula V,



383582

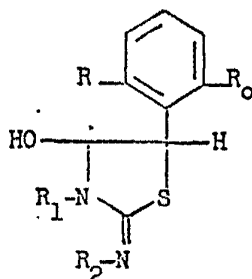


en la que R' y R'0 tienen los significados arriba indicados, con ácido fórmico acuoso en presencia de una aleación de níquel Raney. La temperatura preferida es de aproximadamente 70°C a la temperatura de reflujo del sistema.

5. No es necesario usar disolvente. Los compuestos de fórmula IV' pueden separarse en la forma usual. Los materiales iniciales de acetonitrilo son viejos o pueden prepararse en forma análoga a los compuestos conocidos.

Los demás compuestos de fórmula IV son viejos.

10. Los compuestos de fórmula II son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo, compuestos de fórmula Ia



en la que R y R0, tienen los significados arriba indicados, y R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, significan cada una un radical alquilo de cadena recta que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o R1 y R2 juntas significan -(CH2)n-, en donde n es 2 ó 3.

- 15.

Los compuestos de fórmula Ia se preparan por reac-



- 5 -

383582

en la que R, R₀, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, pueden prepararse entónces mediante deshidratación de un compuesto de fórmula Ia.

- La deshidratación puede efectuarse tratando el
5. compuesto de fórmula Ia con un ácido, por ejemplo ácido acético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, convenientemente a una temperatura de aproximadamente 50° a 120°C, con preferencia a la temperatura de reflujo del sistema. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico
10. inerte, pero el uso de disolvente, el disolvente particular usado y la temperatura de la reacción no se consideran críticos. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes inferiores tal como etanol o isopropanol.
- EJEMPLO 1: α -Bromo-2,6-diclorofenilacetaldehido.

15. Una solución de 17 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno se añade con agitación a una solución de 58,0 g de 2,6-diclorofenilacetaldehido en 75 cc de cloruro de metileno, y la solución se mantiene a -20°C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agita a
20. -20°C durante 3 horas y media, se deja calentar a temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante media hora. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro de metileno, se lava sucesivamente con 100 cc de agua, 50 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y se seca sobre sul
25. fato de sodio. La evaporación en vacío proporciona α -bromo-2,6-diclorofenilacetaldehido en forma de un semi-sólido.
- EJEMPLO 2: α -Bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehido.

30. Una mezcla de 1,50 g de 2,6-dimetilfenilacetaldehido y 3,2 g de perbromuro de bromhidrato de piridinio en

- 6 -
383582



15 cc de cloruro de metileno se agita a -20°C . Después de 15 minutos se añaden 6,0 cc de ácido acético glacial. Se sigue agitando durante 4 horas, permitiendo que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente. Luego se añaden 20 cc de agua. La capa de cloruro de metileno se lava sucesivamente con 20 cc de una solución de bicarbonato de sodio 2 normal, 10 cc de agua, y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación proporciona α -bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehído en forma de aceite.

10. EJEMPLO 3: 2-Cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehído.

Una mezcla de 2-cloro-6-trifluormetilfenilacetoni-trilo, aleación de níquel de Raney y ácido fórmico acuoso se calienta al reflujo durante 1 hora. La mezcla de la reacción se filtra y se lava con etanol caliente. El filtrado resultante se diluye con 200 cc de agua y se extrae 3 veces con 75 cc de cloroformo cada vez. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío con el fin de dar el producto.

20. b) α -Bromo-2-cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehído.

Una solución de 17 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno se añade con agitación a una solución de 71,0 g de 2-cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehído en 75 cc de cloruro de metileno, se mantiene a -20°C durante 3 horas y media, se deja calentar a temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante media hora. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro de metileno, se lava sucesivamente con 100 cc de agua, 50 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y se seca sobre sulfato de sodio. La evapo-

383582



ración en vacío proporciona α -bromo-2-cloro-6-trifluor-
metilfenilacetaldehído en forma de semi-sólido.

EJEMPLO 4: α -Bromo-2,6-difluorfenilacetaldehído.

5. Una solución de 17 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno se añade con agitación a una solución de 48,0 g de 2,6-difluorfenilacetaldehído en 75 cc de cloruro de metileno, mantenida a -20°C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agita a -20°C durante 3 horas y media, se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante media hora. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro de metileno, se lava sucesivamente con 100 cc de agua y 50 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación en vacío proporciona α -bromo-2,6-difluorfenilacetaldehído en forma de semi-sólido.
- 10.
- 15.

- N O T A -

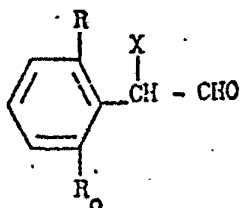
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Norteamérica con fechas y bajo los números siguientes: 13 de enero de 1969, nº 790.853 y el 19 de junio de 1969, nº 841.186, y también otra Solicitud de Patente presentada en Suiza, con fecha 30 de diciembre de 1969, nº 19406/69, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-
- 25.
- 30.



12 SEP. 1970

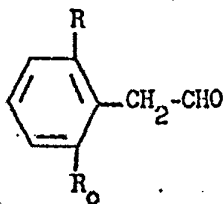
vento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE α -CLORO Y α -BROMO(2,6-FENIL-SUSTITUIDO)ACETALDEHIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la preparación de α -cloro y α -bromo(2,6-fenil-sustituido)acetaldehidos, de fórmula II:



II

10. en la que R y R₀, que pueden ser iguales o diferentes, significan cada una, un átomo de flúor o de cloro, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un radical trifluorometilo, caracterizado porque comprende clorar o bromar un aldehído sustituido de fórmula IV:



IV

15. en la que R y R₀ tienen los significados arriba indicados en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, preferiblemente a una temperatura del orden de -25° a -10°C, aproximadamente

M.E.



383582

2ª.- Procedimiento para la preparación de α -cloro y α -bromo(2,6-fenil-sustituido)acetaldehidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 12 SEP. 1970
SANDOZ A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Ruiz

ME