

385487



Case 4-3201⁺

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

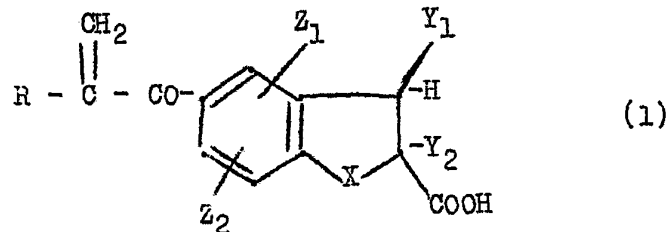
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos.

5. Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I,

385487



5. en la que

R significa un grupo alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo,

X significa oxígeno o azufre,

Y_1 e Y_2 significan hidrógeno o grupos metílicos, y

10. Z_1 y Z_2 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquílicos o alcoxi con 2 átomos de carbono a lo sumo, en cada caso,

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se

15. conocían hasta el presente.

20. Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente junto a un índice terapéutico elevado. Con la ayuda de ensayos estándar [véase E.G. Stenger et al., Schweiz. med. Wochenschr. 89, 1126 (1959)] se demuestra que presentan acción diurética y salurética. Estas propiedades caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos, que son ocasionados por precipitación defectuosa de electro-

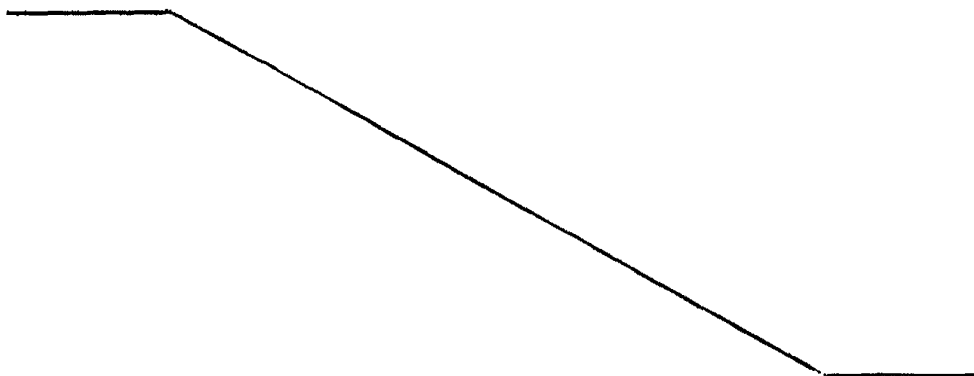
385487



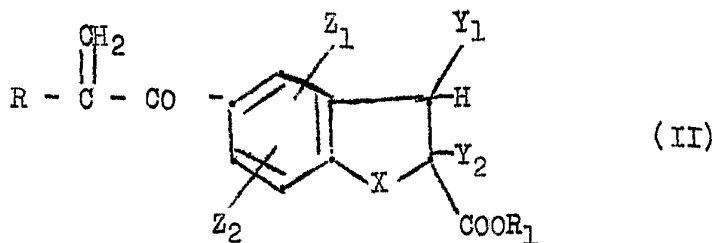
- litos, en especial de cloruro sódico. Tales trastornos son la causa de edemas e hipertonías. Por ejemplo, el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico en una dosificación de 5 mg/kg por os efectúa en
5. el perro un aumento de la precipitación de iones de sodio y de cloro de 0,04 a 0,06 miliequivalentes/minutos por kg de peso del cuerpo y la dosis de orina de 0,25 a 0,4 cc/minuto por kg del peso del cuerpo, mientras que la precipitación de iones de potasio asciende meramente de 0,005 a
10. 0,008 miliequivalentes/minuto por kg de peso del cuerpo.

- En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I, Z_1 ocupa la posición 4 ó 6 y Z_2 la posición 6 ó 7. R significa por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico o hexílico y Z_1 así como Z_2 en
15. calidad de grupos alquílicos por ejemplo el grupo metílico o etílico y en calidad de grupos alcoxi, el grupo metoxi o etoxi.

- Para la preparación según la invención de compuestos de la fórmula general I se hidroliza un compuesto de la
20. fórmula general II,



385487



5. en la que
- COOR₁ significa un grupo de éster,
 - R₁ significa en especial un grupo alquílico con de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con de 5 a 7 átomos de carbono, y
10. R, X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,
- y si se desea un ácido carboxílico obtenido se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.
15. R₁ es en calidad de grupo alquílico, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, 2-metil-butílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico, tercipentílico, hexílico, heptílico, octílico, nonílico o decílico y en calidad de grupo cicloalquílico, el grupo ciclopentílico, ciclohexílico o cicloheptílico.
- 20.



- La hidrólisis puede efectuarse en medio ácido o alcalino de aproximadamente 20 a 190° C, de preferencia a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. Puede realizarse por ejemplo en solución de hidróxido alcalino o alcalino-térreo alcanólica o acuoso alcanólica. Por ejemplo en el procedimiento según la invención se adiciona hidróxido sódico, potásico o bórico en metanol o etanol y eventualmente se añade agua.
- 5.
- Un equivalente molar de éster de ácido carboxílico de la fórmula general II se hace reaccionar con un equivalente molar de hidróxido alcalino o alcalino-térreo o de preferencia con hidróxido en exceso. Con ello se origina las sales de metales alcalinos o bien de metales alcalino-térreos de los ácidos carboxílicos de la fórmula general I, que pueden aislarse mediante concentración o evaporación y cristalización. Sin embargo también puede liberarse con un ácido, el ácido carboxílico de la fórmula general I a partir de sus soluciones de sales alcalinas o alcalino-térreas.
- 10.
- 15.
- 20.
- Además, la hidrólisis según la invención puede realizarse con ayuda de dosis catalíticas de un ácido. Ácidos apropiados son por ejemplo los ácidos minerales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, además asimismo mezclas de ácidos sulfónicos, por ejemplo de ácido bencensulfónico, con agua. A los ácidos se adicionan de preferencia disol-
- 25.
-

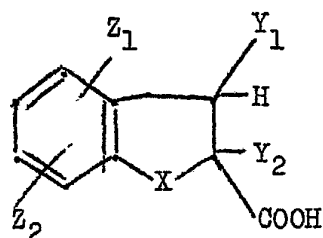
385487



ventes orgánicos inertes, que son miscibles con agua, por ejemplo acetona, ácido acético o dioxano.

Para la preparación de las materias de partida de la fórmula general II puede partirse por ejemplo de compuestos de la fórmula general IIa,

5.



(II a)

10.

en la que

X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

15.

En la literatura se describen compuestos, que caen bajo la fórmula general IIa, por ejemplo el ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico [véase W. Will y P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783 (1986)] y el ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. Fries y G. Fickewirth, Ann. Chem. 362, 49 (1908)]. Otros derivados 2,3-dihidro-benzofuránicos de este tipo pueden prepararse análogamente. Además el ácido 6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico descrito en la literatura [véase E. Cam-

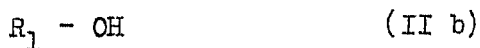
20.

385487



- paigne y W. Kreighbaum, J. Org. Chem. 26, 363-365 (1961)] puede reducirse por ejemplo con amalgama de sodio en solución saturada de bicarbonato sódico para formar el ácido 2,3-dihidro-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, que cae
5. asimismo bajo la fórmula general IIa. Otros derivados 2,3-dihidro-benzo[b]tiofénicos de este tipo pueden obtenerse análogamente.

- Los compuestos de la fórmula general IIa pueden transformarse con cloruro oxalílico en los cloruros carbonílicos correspondientes, que con compuestos de la fórmula general IIb,
- 10.



en la que

15. R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula II,

- producen en presencia de N,N-diisopropil-etilamina, ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general IIa. Los ésteres metílicos de estos ácidos carboxílicos pueden prepararse asimismo a partir de los ácidos libres con diazometano en cloroformo-éter. Los ésteres obtenidos se hacen
20. reaccionar a continuación según Friedel-Crafts con un cloruro alcanoílico en nitrobenceno en presencia de cloruro de aluminio para formar los ésteres de ácido 2,3-dihidro-5-al-
-



- canoil-benzofuran-2-carboxílico o los ésteres de ácido 2,3-dihidro-5-alcanoil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico correspondientes, que según Mannich producen con paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina, los clorhidratos de ésteres de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-alcanoil)-benzofuran-2-carboxílico correspondiente o bien los derivados de ésteres de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico correspondientes. Los compuestos de Mannich obtenidos pueden transformarse a continuación con ayuda de acetato sódico en ácido acético glacial bajo desdoblamiento del grupo amino en compuestos de la fórmula general II.
- 5.
- 10.

- Los ácidos carboxílicos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman eventualmente en forma usual, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo se trata una solución de un ácido carboxílico de la fórmula general I en un disolvente orgánico con la base deseada como componente de sal o con una solución de la misma. Tales bases son por ejemplo los hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, carbonatos o bicarbonatos correspondientes, trietanolamina o colina. De preferencia se elige para la reacción disolventes o mezclas de disolventes, por ejemplo etanol-agua, en los cuales la sal originada es difícilmente soluble por lo que puede separarse mediante filtración, eventualmente tras concentra-
- 15.
- 20.
- 25.
-

385487



- ción de la solución. Sin embargo también puede aislarse la sal originada mediante evaporizado del disolvente y recristalización del residuo. Una sal de un ácido carboxílico de la fórmula general I puede transformarse además mediante reacción doble en otra sal.
- 5.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.

Ejemplo 1

- a) 5,5 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se disuelven en 20 cc de metanol, se adiciona 10 cc de lejía de sosa 4-n, y la mezcla se hierve a reflujo durante 10 minutos. Luego la solución se concentra en vacío a un tercio del volumen, el residuo se deslíe con 30 cc de agua y se regula el pH a 1 con ácido sulfúrico 4-n. El producto bruto precipita. Se fija en éter, la solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en éter etílico del ácido acético. El ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 100-102°; rendimiento 3,9 g, 75% del valor teórico.
- 15.
- 20.

385487



El compuesto de partida, el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se prepara como sigue:

- b) 35,0 g de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico
5. [véase K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255 (1915)] se disuelve en 500 cc de una solución saturada, acuosa de bicarbonato sódico y la solución se enfría a 5° en baño de hielo. Se adiciona 500,0 g de amalgama de sodio al 5%, la mezcla reaccional se aparta después de 2 horas del baño
10. de hielo y se deja reposar durante 24 horas a 20°. A continuación, se separa la solución del mercurio, se filtra y lo filtrado se regula a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado separado se filtra, se lava
15. con 300 cc de agua y se seca. El ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 157° y tras recristalización en metanol-agua a 158°.

- c) 17,8 g del ácido carboxílico obtenido según b) se disuelven en 100 cc de cloroformo. La solución se trata con diazometano en exceso, que está disuelto en éter.
20. La solución de éter-cloroformo se concentra y el residuo oleoso recristaliza en metanol-agua. El éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 32°; rendimiento 17,3 g, 90% del valor teórico.

- d) 19,2 g del éster de ácido carboxílico obtenido
-

385487



- según c) se tratan con 50 cc de nitrobenzeno. La mezcla se trata en forma de porciones en el termino de 30 minutos bajo refrigeración y agitación con 50,0 g de cloruro de aluminio, de forma que la temperatura no rebase los 10°.
5. A la misma temperatura se adiciona a gotas en el término de 30 minutos, 16,0 g de cloruro butirílico. Luego la mezcla reaccional se agita durante 5 horas en baño de hielo, se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente, se calienta todavía durante 1 hora a 40° y se vierte sobre
10. 500,0 g de hielo. A la suspensión obtenida se adiciona 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después que se ha descompuesto el complejo de cloruro de aluminio, la mezcla reaccional se extrae tres veces con 150 cc de éter cada vez. Se seca el extracto de éter sobre sulfato sódico y
15. se concentra. El residuo se cromatografía según el método de elución en una columna de 900 g de gel siliceo (Merck^R, tamaño de granulación 0,05-0,2 mm). Como agente de elución se utiliza una mezcla de cloroformo-heptano-éster etílico del ácido acético (10:10:1). Las fracciones reunidas del
20. producto bruto se concentran en vacío. El residuo cristaliza en metanol-agua. El éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 38-39°; rendimiento 21,3 g, 82% del valor teórico.
- e) 21,0 g del éster obtenido según d) se hierven a
25. reflujo y bajo agitación durante 4 horas con 4,1 g de pa-



385487

- raformaldehido y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en 125 cc de dioxano. Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío. El residuo se calienta a 100° bajo agitación durante 2 horas y se enfría. Al clorhidrato de éster
5. metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, obtenido se adiciona 21,0 g de acetato sódico exento de agua y 200 cc de ácido acético glacial. La mezcla obtenida se hierve durante 2 horas bajo agitación y reflujo y se concentra en
10. vacío. El residuo se deslía con 100 cc de agua, la suspensión obtenida se regula a un pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 hora a 20°. El ácido orgánico se extrae mediante sacudimiento durante tres veces con 150 cc de éter. La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se destila al alto
15. vacío. El éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico hierve a 158-161°/0,06 Torr; rendimiento 13,5 g, 61% del valor teórico.

Ejemplo 2

20. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 6,3 g de éster butílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 4,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de
-

385487



fusión 100-102° (en éster etílico de ácido acético); rendimiento 77% del valor teórico.

El éster butílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metil-

5. len-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como producto de partida se prepara como sigue:

b) 17,8 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-

-carboxílico se disuelven en 62,5 g de cloruro oxalílico. La solución se concentra en vacío, el residuo se trata con benceno y el benceno se concentra en vacío. Luego se trata

10. el residuo, el cloruro 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, con 50 cc de benceno y 15,0 g de butanol y la solución se enfría a 0°, A la misma temperatura se adiciona a gotas 13,0 g de N,N-diisopropil-etilamina y la mezcla se calienta a 50° durante 1 hora. La mezcla reaccional se enfría, se vierte sobre hielo y el producto bruto se extrae con éter. La solución de éter se

15. lava con agua, con ácido clorhídrico 2-n, con solución saturada, acuosa, de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica

20. mediante cromatografía en una columna de 300 g de gel silíceo (Merck [®], tamaño de granulación 0,05-0,2 mm). Como agente de elución se utiliza una mezcla de benceno-éster etílico del ácido acético (100:3). Las fracciones, que contienen el producto bruto, se concentran y el residuo se

385487



destila al alto vacío. Se obtienen 14,0 g de éster butílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 96-99^o/0,01 Torr; rendimiento 60% del valor teórico.

5. c) 23,4 g del éster de ácido carboxílico obtenido según b) se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 1 d) con 50,0 g de cloruro de aluminio y 16,0 g de cloruro butírico en 50 cc de nitrobenzono. Se obtienen 25,8 g de éster butílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 161^o/0,005 Torr; rendimiento 84% del valor teórico.

10. d) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 24,3 del éster obtenido según c) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster butílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster butílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 176-180^o/0,02 Torr; rendimiento 17,7 g, 70% del valor teórico.

Ejemplo 3

- a) 28,8 g de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-

385487



5. --(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 1 hora con una mezcla de 150 cc de ácido acético glacial, 150 cc de agua y 15 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego la mezcla reaccional se vierte sobre agua y la emulsión obtenida se agita hasta cristalización del producto bruto. El producto bruto se filtra por succión, se lava con un poco de agua, se seca bajo vacío de trompa de agua y recristaliza en éster etílico del ácido acético. Se obtiene 19,2 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 100-102°; rendimiento 74% del valor teórico.

15. El éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

20. b) Análogamente al ejemplo 2 b) se obtiene a partir de 17,8 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 62,5 g de cloruro oxalílico, el cloruro 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, que se hace reaccionar con 9,2 g de etanol y 13,0 g de N,N-diisopropil-etilamina para formar el éster etílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 57-58° (en hexano); rendimiento 15,9 g, 77% del valor teórico.
-



385487

5. c) 20,6 g del éster de ácido carboxílico obtenido según b) producen análogamente ejemplo 1 d) con 50,0 g de cloruro de aluminio y 16,0 g de cloruro butirílico en 50 cc de nitrobenzono, el éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 44° (en metanol-agua); rendimiento 24 g, 87% del valor teórico.

10. d) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 22,1 g del éster obtenido según c) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster etílico del ácido 15. 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 40-41°; rendimiento 16,8 g, 73% del valor teórico.

Ejemplo 4

20. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 8,0 g de éster decílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 100-102° (en éster etílico del ácido acético); rendimiento



385487

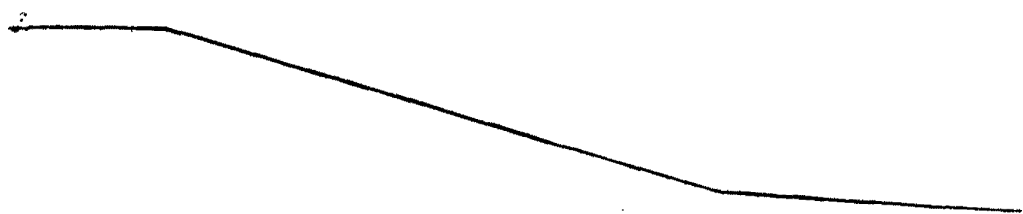
4,0 g, 77% del valor teórico.

El éster decílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metil-
len-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como
producto de partida se prepara como sigue:

5. b) Análogamente al ejemplo 2 b) se obtiene a partir
de 17,8 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxí-
lico y 62,5 g de cloruro oxalílico, el cloruro 2,3-dihidro-
-6-metil-benzofuran-2-carbonílico bruto, que con 31,6 g de
decanol y 13,0 g de N,N-diisopropil-etilamina produce el
10. éster decílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-
2-carboxílico de punto de fusión 42-43° (en metanol-agua);
rendimiento 27 g, 85% del valor teórico.

- c) 31,8 g del éster decílico obtenido según b) se
hacen reaccionar análogamente al ejemplo 1 d) con 16,0 g
15. de cloruro butirílico para formar el éster decílico del
ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxí-
lico de punto de fusión 44-45° (en metanol); rendimiento
31,5 g, 81% del valor teórico.

- d) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 31,2
20. g del éster obtenido según c) con 4,1 g de paraformaldehído
y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato
de éster decílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilamino-
metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que
con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de



385487



ácido acético glacial produce el éster decílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 227^o/0,05 torr; rendimiento 26 g, 65% del valor teórico.

5. Ejemplo 5

a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 6,8 g de éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 21,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 100-102^o (en éster etílico de ácido acético); rendimiento 81% del valor teórico.

10. El éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como producto de partida se prepara como sigue:

15. b) Análogamente al ejemplo 2 b) se obtiene a partir de 17,8 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 62,5 g de cloruro oxalílico, el cloruro 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 20,0 g de ciclohexanol y 13,0 g de N,N-diisopropil-etilamina produce el éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 49-50^o (en metanol-agua); rendimiento 23,7 g, 91% del valor teórico.

20.




5. c) 26,0 g del éster de ácido carboxílico obtenido según b) se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 1 d) con 16,0 g de cloruro butirílico. Se obtienen 30 g de éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 102-103° (en metanol); rendimiento 90% del valor teórico.

10. d) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 26,4 g del éster obtenido según c) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilamino-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 187-190,5°/0,05 torr; rendimiento 18,5 g, 68% del valor teórico.

Ejemplo 6

20. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,8 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,1 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 116° (en éster etílico de ácido acé-



385487



tico); rendimiento 93% del valor teórico.

El éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como materia de partida se prepara como sigue:

5. b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 19,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 18,0 g de cloruro 3-metil-butirílico, el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 147-151^o/0,01 torr; rendimiento 21,5 g, 78% del valor teórico.
10. c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 22,1 g del éster obtenido según b) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 145-147^o/0,005 torr; rendimiento 16,5 g, 72% del valor teórico.
15. 20.

Ejemplo 7

a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir




385487

- de 5,8 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 3,7 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 104° (en tetracloruro de carbono); rendimiento 71% del valor teórico.
- 5.

El éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como producto de partida se prepara como sigue:

10. b) 45,0 g de 2,3-dimetil-fenol y 50,0 g de ácido málico se pulverizan y se mezclan a fondo; la mezcla se trata con 100 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta cuidadosamente bajo agitación, de forma que la temperatura reaccional ascienda a 130° después de 30 minutos. La solución se mantiene durante otros 30 minutos a esta temperatura, luego se vierte sobre 1 kg de hielo y la suspensión originada se agita durante 30 minutos. Los cristales precipitados se filtran por succión y recristalizan en etanol. Se obtiene 7,8-dimetil-cumarina de punto de fusión 128-130°; rendimiento 36,3 g, 56% del valor teórico.
- 15.
- 20.

c) 34,8 g de la cumarina obtenida bajo b) se disuelven en 60 cc de cloroformo. Se adiciona a gotas a esta solución bajo agitación y refrigeración ocasional con hielo una solución de 32,5 g de bromo en 20 cc de cloroformo de



385487



- forma que la temperatura reaccional asciende a 20-25°. La mezcla se agita durante otros 20 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evapora totalmente el cloroformo en vacío. El residuo se adiciona en forma de porciones a una
5. mezcla de 90,0 g de hidróxido potásico con 300 cc de etanol y la temperatura reaccional se mantiene mediante refrigeración de hielo entre 30 y 40°. La mezcla se agita a continuación durante 30 minutos a 40° y durante 30 minutos a 80° y luego se vierte sobre 2 litros de agua helada. La
10. solución alcalina, acuosa se lava dos veces con 400 cc de éter cada vez y se regula a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión obtenida se agita durante media hora a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtran por succión y recristalizan en etanol.
15. Se obtiene el ácido 6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 237-239°.

- d) Análogamente al ejemplo 1 b) se reducen 28 g del ácido carboxílico obtenido según c) con 500 g de amalgama de sodio al 5% para formar 34 g de ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 182°
20. (en etanol); rendimiento 89% del valor teórico.

- e) 19,2 g del ácido carboxílico preparado según d) se transforman análogamente al ejemplo 1 c) con diazometano en 18,3 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 49-50°;
- 25.
-

385487



rendimiento 95% del valor teórico.

5. f) Análogamente al ejemplo 1 d) 20,6 g del éster de ácido carboxílico obtenido según e) se transforman con 16,0 g de cloruro butirílico en 22 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butilil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 39° (en metanol-agua); rendimiento 80% del valor teórico.

10. g) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 22,1 g del éster obtenido según f) con 4,1 g de paraformaldehido y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster metílico del
15. ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 50° (en metanol-agua); rendimiento 19,0 g, 83% del valor teórico.

Ejemplo 8

20. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 6,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxí-

385487



lico de punto de fusión 153^o (en tetracloruro de carbono);
rendimiento 89% del valor teórico.

El producto de partida, el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico se prepara como sigue:

5.

b) 30 g de 2-metil-3-cloro-fenol [véase P. Ullmann y L. Panchaud, A. 350, 108 (1906)], 28,6 g de ácido málico y 57 cc de ácido sulfúrico concentrado se calientan a 90-100^o bajo agitación, hasta que no se puede percibir más generación de óxido carbónico. Luego, la mezcla reaccional se vierte sobre hielo y el producto bruto se extrae con éter. La solución etérica se concentra y el residuo recristaliza en etanol. Se obtiene 7-cloro-8-metil-cumarina de punto de fusión 143^o; rendimiento 19,3 g.

10.

15.

c) 17,2 g de la cumarina preparada según b) se suspenden en 35 cc de cloroformo. A esta suspensión se adiciona a gotas en el término de 20 minutos y a 25^o, 4,7 cc de bromo en 10 cc de cloroformo. La mezcla reaccional se agita durante 30 minutos y se concentra en vacío. El aceite que permanece se adiciona a gotas bajo agitación a una solución de 39,5 g de hidróxido potásico en 120 cc de etanol, de forma que la temperatura no rebase los 40^o. Se agita todavía durante 30 minutos a 25^o y durante 30 minutos a 80^o. Luego, la suspensión se vierte sobre hielo. La solución ob-

20.





385487

- tenida se regula a un pH de 7 con ácido sulfúrico 4-n, se lava con éter y se trata con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción ácido congo. El ácido carboxílico bruto precipitado se extrae con éter, la solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en ciclohexano-éster etílico de ácido acético, después de lo cual el ácido 6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico funde a 225^o.
5. d) Análogamente al ejemplo 1 b) se reducen 41,5 g del ácido carboxílico obtenido según c) con 500 g de amalgama de sodio al 5% para formar 29,6 g de ácido 2,3-dihidro-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 133^o (en ciclohexano-éster etílico del ácido acético); rendimiento 93% del valor teórico.
10. e) 21,3 g del ácido carboxílico obtenido según d) se esterifican análogamente al ejemplo 1 c) con diazometano para formar 19,2 g de éster metílico de ácido 2,3-dihidro-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 52-55^o (en metanol-agua); rendimiento 85% del valor teórico.
15. f) Análogamente al ejemplo 1 d) 22,7 g del éster de ácido carboxílico obtenido según e) producen con 16,0 g de cloruro butirílico, 26 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 50-51^o (en metanol-agua); rendimiento 87% del valor teórico.
- 20.

385487



- g) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 23,7 g del éster obtenido según f) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaninometil-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 57-61^o (en metanol-agua); rendimiento 21 g, 85% del valor teórico.
- 5.
- 10.

Ejemplo 9

- a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 6,4 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 118^o (en nitrometano); rendimiento 82% del valor teórico.
- 15.

- El compuesto de partida, el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico se prepara como sigue:
- 20.

- b) Análogamente al ejemplo 1 b) se reducen 44,0 g
-

385487



de ácido 6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico [véase L. Campaigne y W. Kreighbaum, J. Org. Chem. 26, 363-365 (1961)] con 500 g de amalgama de sodio al 5% para formar 35 g de ácido 2,3-dihidro-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, punto de fusión 112-114°; rendimiento 79% del valor teórico.

5.

c) 22,4 g del ácido carboxílico preparado según b) se esterifican análogamente al ejemplo 1 c) con diazometano para formar 22,8 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 45° (en metanol-agua); rendimiento 95% del valor teórico.

10.

d) Análogamente al ejemplo 1 d), 23,8 g del éster preparado según c) producen con 16,0 g de cloruro butirílico 20,4 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 98-100° (en ciclohexano); rendimiento 66% del valor teórico.

15.

e) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 24,6 g del éster obtenido según d) con 4,1 g de paraformaldehído y 9,2 g de clorhidrato de dimetilamina, en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 36-37° (en metanol-agua); rendimiento

20.

385487



miento 19 g, 74% del valor teórico.

Ejemplo 10

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,8 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 105° (en éster etílico del ácido acético); rendimiento 91% del valor teórico.

10. El compuesto de partida, el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, se prepara como sigue:

15. b) Análogamente al ejemplo 1 b) se reducen 38 g de ácido 6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico [véase Yasuo Matsuki y Tatsuo Kanda, C.A. 62, 16 172 h (1965)] con 500 g de amalgama de sodio al 5% para formar 30 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 158° (en ciclohexano); rendimiento 85% del valor teórico.

20. c) 19,4 g del ácido carboxílico preparado según b) se esterifican análogamente al ejemplo 1 c) con diazometano para formar 20,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión

385487



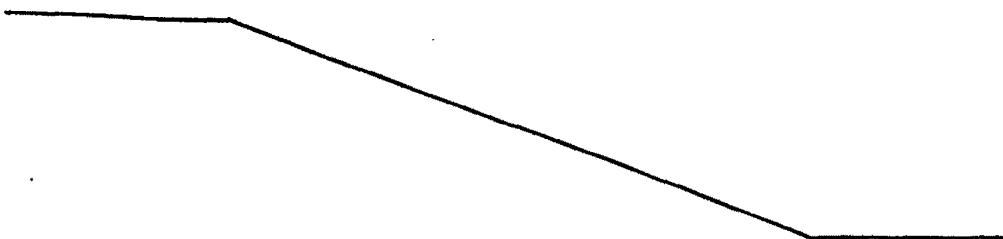
67-68° (en metanol-agua); rendimiento 96% del valor teórico.

5. d) Análogamente al ejemplo 1 d), 20,8 g del éster preparado según e) producen con 16,0 g de cloruro butírico, 23,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 54-56° rendimiento 83% del valor teórico.

10. e) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 22,2 g del éster obtenido según d) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce el éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 52° (en metanol-agua); rendimiento 17,7 g, 77% del valor teórico.

Ejemplo 11

20. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 4,5 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 124° (en benceno); rendimiento 92% del valor teórico.



385487



El material de partida se prepara como sigue:

- b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 19,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 14,0 g de cloruro propionílico,
5. 13,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-propionil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 63° (en metanol-agua); rendimiento 93% del valor teórico.
- c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 24,8 g del éster obtenido según b) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce 19 g de éster metílico del
10. ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 65° (en metanol-agua); rendimiento 73% del valor teórico.
- 15.

Ejemplo 12

- a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,5 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,1 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 118° (en tolueno-heptano); rendimiento 98%;
- 20.

385487



del valor teórico.

La materia de partida se prepara como sigue:

5. b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 20,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico y 14 g de cloruro propionílico, 22,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-propionil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 73° (en metanol-agua); rendimiento 84% del valor teórico.
10. c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 26,2 g del éster obtenido según d) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-propionil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto,
15. que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial producen 18,5 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 74-75° (en metanol-agua) rendimiento 67% del valor teórico.
20. Ejemplo 13
- a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 6,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico y 10
-



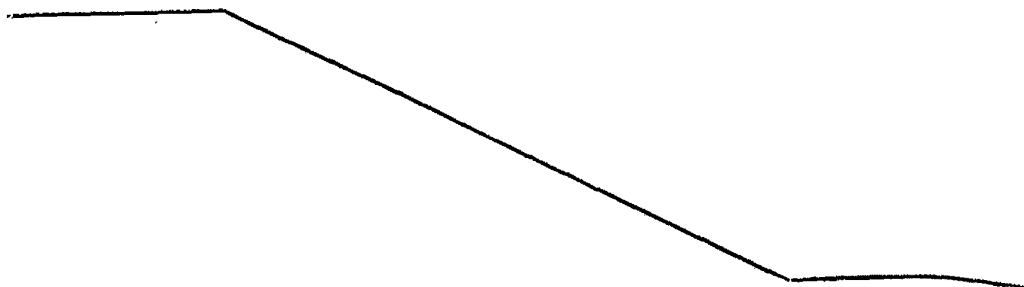
385487

cc de lejía de sosa 4-n, 5,1 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 82^o (en heptano); rendimiento 88% del valor teórico.

5. La materia de partida se prepara como sigue:

b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 20,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico y 18 g de cloruro valerílico, 24,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-valeril-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 52^o (en metanol-agua); rendimiento 85% del valor teórico.

c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 29 g del éster obtenido según b) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial producen 24 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 153^o/0,035 torr; rendimiento 80% del valor teórico.



385487



Ejemplo 14

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,8 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etil-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,2 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 100-101^o (en benceno-ciclohexano); rendimiento 95% del valor teórico.

La materia de partida se prepara como sigue:

10. b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 20,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-etil-benzofuran-2-carboxílico y 16 g de cloruro butirílico, 24 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-etil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 150^o/0,02 torr; rendimiento 87% del valor teórico.

20. c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 27,6 g del éster obtenido según b) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-etil-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce 26 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etil-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 152^o/0,02 torr; ren-

385487



dimiento 90% del valor teórico.

Ejemplo 15

5. a) Análogamente al ejemplo 1a) se obtiene a partir de 5,9 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 5,4 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 110° (en benceno); rendimiento 94% del valor teórico.

La materia de partida se prepara como sigue:

10. b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 21,3 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico y 16 g de cloruro butirílico, 21 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 143°/0,04

15. torr; rendimiento 74% del valor teórico.

20. c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 28,3 g del éster obtenido según b) con 4,1 g de paraformaldehído y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de ácido acético glacial produce 24 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-car-

385487



boxílico de punto de ebullición 147²/0,045 torr; rendimiento 81% del valor teórico.

Ejemplo 16

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico y 10 cc de lejía de sosa 4-n, 4,8 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 113² (en benceno-ciclohexano); rendimiento 91% del valor teórico.

La materia de partida se prepara como sigue:

15. b) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 19,7 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico y 16 g de cloruro butirílico 24,5 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 140²/0,04 torr; rendimiento 92% del valor teórico.

20. c) Análogamente al ejemplo 1 e) se transforman 26,6 g del éster obtenido según b) con 4,1 g de paraformaldehido y 8,2 g de clorhidrato de dimetilamina en el clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 21,0 g de acetato sódico exento de agua en 200 cc de





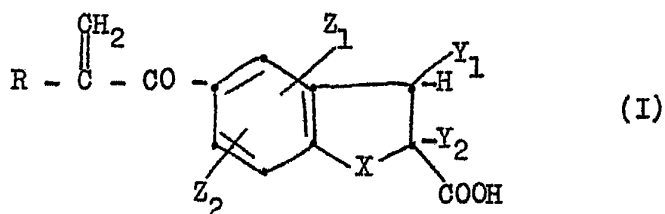
ácido acético glacial produce 24 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico de punto de ebullición 160^o/0,04 torr; rendimiento 87% del valor teórico.

- . . -

N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 16892/69 del 13.11.69.

10. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I,



15.

en la que

R significa un grupo alquílico con a lo sumo 6 átomos de carbono,

X significa oxígeno o azufre,

20.

Y₁ e Y₂ significan hidrógeno o grupos metílicos, y

Z₁ y Z₂ significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquílicos o al-

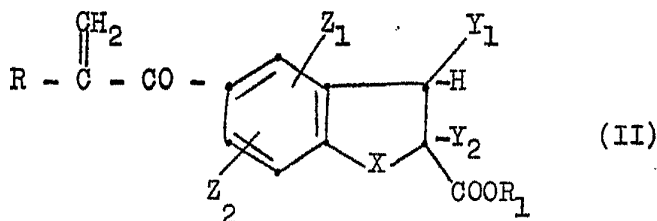
385487



coxi con, en cada caso, a lo sumo 2 átomos de carbono,

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la

5. fórmula general II,



10. en la que

-COOR₁ significa un grupo de éster,

R₁ significa especialmente un grupo alquílico con 1-10 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,

15.

y

R, X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y un ácido carboxílico obtenido se transforma eventualmente con una base inorgánica u orgánica en una sal.

20.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Noviembre de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

p.p.

Firmado: JOSÉ F. NIETO