



404510

F. O. 5-3-75

Int. Cl.²: C07C 11 A 61 H; A 61 L

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES APPLIQUEES (I.R.C.E.B.A.)

Domicilio: 38 Rue de Lisbonne, 75 PARIS 8e, Francia.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIBENCILFENOLES.

Prioridad: de la solicitud de patente francesa nº 71.24 696 del 6 de julio del 1.971.

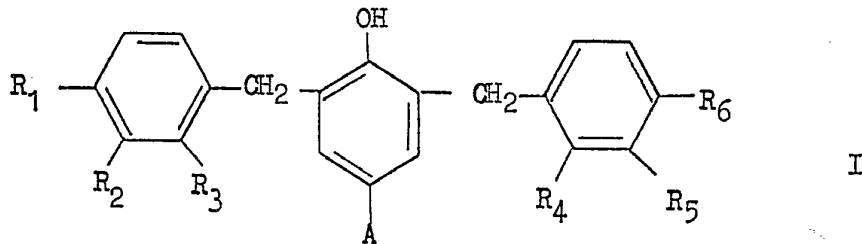
1.a.

404510



1 Esta invención se refiere a nuevos dibencilfenoles halogenados que responden a la fórmula general I, así como a su procedimiento de preparación:

5



10 donde A es un átomo de halógeno y R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, con las siguientes limitaciones:

- a) A es diferente del átomo de flúor cuando $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$,
- b) A es diferente del átomo de cloro cuando
- 15 1) simultáneamente $R_3 = R_4 = H$ y $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = Cl$
- 2) simultáneamente $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$ y $R_1 = R_6 = Cl$ y
- 20 3) simultáneamente $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$ y $R_3 = R_4 = Cl$.

Ya se han preparado diversos dibencilfenoles halogenados o trifluormetilados sobre el núcleo fenólico y se ha estudiado su actividad bacteriostática. Pero ahora se ha encontrado que los dibencilfenoles, igualmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno sobre cada uno de los núcleos de los

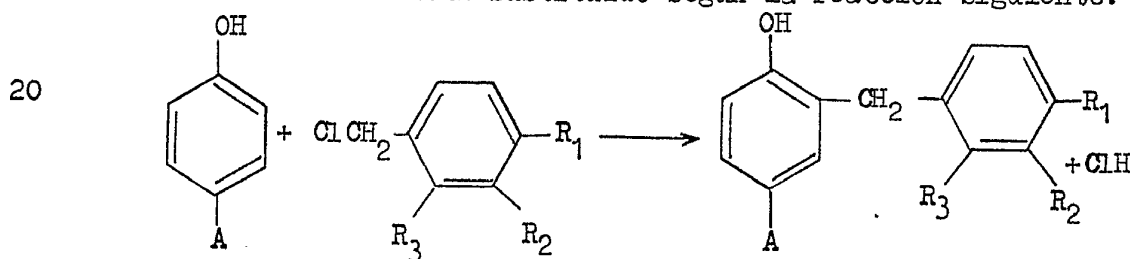
25



1 grupos bencilo, tienen una actividad bacteriostática considerablemente más elevada que los anteriores.

Los compuestos de fórmula I de la invención se preparan por un procedimiento que, en general, implica dos etapas
5 para los compuestos asimétricos, es decir aquellos cuyos núcleos de los grupos bencilo están sustituidos de forma asimétrica con relación al núcleo fenólico.

En una primera etapa, se prepara un monobencilfenol haciendo reaccionar el fenol con un cloruro de bencilo convenientemente sustituido, mediante una reacción del tipo de
10 Friedel-Craft, en presencia de cloruro de cinc como catalizador, preferiblemente en el seno de un disolvente como cloroformo, a la temperatura de reflujo del disolvente. Se opera con un exceso estequiométrico de fenol respecto al cloruro de bencilo, es decir, alrededor de un mol de fenol por cada 0,75 moles de cloruro de bencilo, con objeto de evitar la formación del derivado dibencil-sustituido en 2,6 del fenol. Se obtiene el derivado monobencil-sustituido según la reacción siguiente:



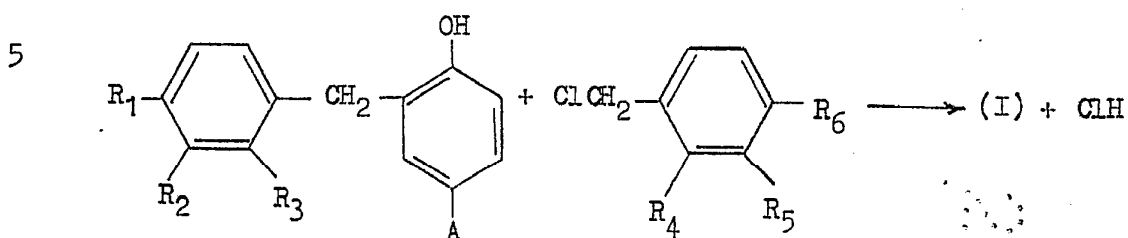
Después de separación y purificación cuidadosas de
25 este derivado, se prepara en una segunda etapa el derivado di-

404510

ENE. 19



1 bencil-sustituído, haciendo reaccionar, igual que en el ca-
so anterior, el monobencilfenol obtenido con un cloruro de
bencilo diferentemente sustituido:



En esta segunda etapa, los reactivos se ponen en
10 contacto en cantidades casi estequiométricas y preferiblemen-
te a razón de 1,1 moles de cloruro de bencilo por cada mol de
monobencilfenol.

Para preparar un compuesto simétrico, las dos eta-
pas pueden ser reunidas en una sola: haciendo reaccionar el
15 fenol con un exceso de cloruro de bencilo convenientemente
sustituido (más de dos moles de cloruro de bencilo por mol de
fenol), se obtiene directamente el derivado 2,6-dibencil-susti-
tuído simétrico.

Los productos de fórmula I son agentes antimicrobia-
20 nos, especialmente como agentes bacteriostáticos y fungistá-
ticos. Se preconizan las composiciones terapéuticas que contie-
nen, en asociación con un vehículo fisiológicamente aceptable,
por lo menos un compuesto de fórmula I como ingrediente activo.
Según un modo preferido, estas composiciones contienen de 0,1
25 a 80 % en peso de ingrediente activo.

404510 2-



1 Los ejemplos dados a continuación están destinados a ilustrar el procedimiento de preparación de los compuestos de la invención:

EJEMPLO 1

5 Preparación de un compuesto asimétrico, 2-(4'-fluorbencil)-4-flúor-6-(2",4"-diclorobencil)fenol

10 Primera etapa. En 200 ml de cloroformo anhidro se disuelven 40 g de cloruro de p-fluorbencilo y 40 g de p-fluorfenol. Se añaden 18 g de cloruro de cinc fundido y se lleva a reflujo durante 19 horas, habiéndose detenido el desprendimiento de HCl al cabo de unas 12 horas. Se añaden 200 ml de agua destilada fría. Después de agitar y decantar, se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de cloroformo cada vez y los extractos clorofórmicos reunidos se lavan
15 cuatro veces con 25 ml de agua destilada cada vez. La solución clorofórmica se seca sobre 75 g de sulfato sódico anhidro. De esta forma se vuelve límpida y se filtra. A continuación se elimina el disolvente por destilación a presión normal y después a presión reducida. Bajo 0,4 mm de mercurio, las materias
20 primas que no han reaccionado pasan entre 80 y 110°C y el producto 2-(4'-fluorbencil)-4-fluorfenol pasa alrededor de 160°C.

25 Este producto es recristalizado en éter de petróleo. Por cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, empleando benceno como disolvente, se corrobora que el producto no contiene derivado disustituído que sería casi imposible sepa-

404510



1 rar del producto final después de la segunda etapa. El rendimiento es del 71 %.

Segunda etapa. De la misma forma que en el caso anterior, se hacen reaccionar 40 g del producto obtenido en la primera -
5 etapa, 40 g. de Cloruro de 2,4-diclorobencilo, 18 g. de cloruro de cinc fundido y 200 ml de cloroformo anhidro, llevando a reflujo durante 26 horas. Después de haber recogido el producto formado en solución clorofórmica como en la primera etapa, se separa por destilación. Bajo 0,3 mm. de mercurio,
10 el 2-(4'-fluorbencil)-4-fluor-6-(2'', 4''-diclorobencil)fenol obtenido pasa entre 205 y 212°C. El rendimiento es del 61%.

EJEMPLO 2

2,6-di-(4'-fluorbencil)-4-fluorfenol

15 $C_{20}H_{15}OF_3 = 328$
P.e. 1,5 = 180-200°
 $n_{23}^o = 1,5787$

EJEMPLO 3

2,6-di-(4'-clorobencil)-4-fluorfenol

20 $C_{20}H_{15}OC1_2F = 361$
P.f. = 92°

EJEMPLO 4

2,6-di-(2',4'-diclorobencil)-4-fluorfenol

25 $C_{20}H_{13}OFCl_4 = 430$
P.f. = 125-130°, instantáneo. Por calentamiento progresivo, se produce una resolidificación posterior y un p.f. = 150 ° definitivo.

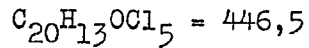
4045102



1

EJEMPLO 5

2,6-di-(2',4'-diclorobencil)-4-clorofenol

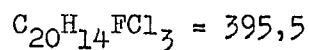


P.f. = 175°

5

EJEMPLO 6

2-(4'-fluorbencil)-4-cloro-6-(2'',4''-diclorobencil)
fenol

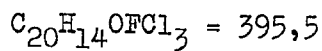


P.e. 0,2 = 198-210°

10

EJEMPLO 7

2-(4'-fluorbencil)-4-cloro-6-(3'',4''-diclorobencil)
fenol

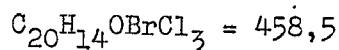


P.e. 0,3 = 195-215°

15

EJEMPLO 8

2-(4'-Bromobencil)-4-cloro-6-(2'',4''-diclorobencil)
fenol

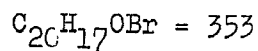


P.e. 0,3 = 240-250°

20

EJEMPLO 9

2,6-di-bencil-4-bromofenol



P.e. 0,2 = 185-200°

Cristaliza alrededor de 15°

25

$n_{25}^D = 1,6313$

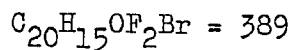
404510₂ - ENE



1

EJEMPLO 10

2,6-di-(4-fluorbencil)-4-bromofenol

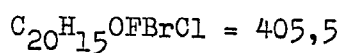


P.f. = 65°

5

EJEMPLO 11

2-(4'-Clorobencil)-4-bromo-6-(4"-fluorbencil)fenol

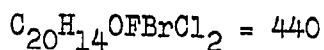


P.e. 0,3 = 208-212°

EJEMPLO 12

10

2-(4'-fluorbencil)-4-bromo-6-(2",4"-diclorobencil)
fenol



P.e. 0,2 = 210-220°

15

Se ha determinado la actividad bacteriostática in vitro de los compuestos de la invención, comparándola con la de un compuesto testigo que no presenta ninguna sustitución en los núcleos de los grupos bencilo, es decir, el 2,6-dibencil-4-fluorfenol.

20

Para cada compuesto se ha estudiado, por una parte, la actividad frente a la variedad Gram positiva del estafilococo Londres y, por otra parte, la actividad frente a un hongo Aspergillus Niger y una levadura Saccharomyces Cerevisiae.

25

El ensayo se efectuó en un caldo de cultivo de la siguiente fórmula:

404510



1	peptona bacteriológica exenta de indol	40% en peso
	cloruro sódico	5% en peso
	glucosa	2% en peso
	pH	7-7,2

5 El método utilizado es el de las diluciones sucesivas del compuesto experimentado. Se realiza un primer ensayo con una concentración de 1 milésima. Después se realizan ensayos sucesivos con diluciones que van de milésima en milésima hasta 1/10.000; después de diezmilésimas en diez milésimas para las concentraciones entre 1/10.000 y 1/100.000
10 y de cienmilésimas en cienmilésimas para las concentraciones entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Si el producto es activo a 1/1.000.000, se realiza una nueva gama de ensayos con diluciones que van de millonésima en millonésima.

15 Se realizan dos series de ensayos independientemente con las mismas diluciones respectivas y los resultados de las dos series deben ser idénticos.

Al cabo de 24 horas, se examinan los cultivos para evaluar la actividad del compuesto sometido a ensayo.

20 Los ensayos sobre hongos y levaduras se realizan en un medio de Sabouraud y las lecturas son efectuadas al cabo de 8 días.

25 Los resultados se encuentran en la tabla dada a continuación, donde figuran las concentraciones mínimas activas frente a las bacterias Gram positivas y los hongos y

404510



2-512-1075

1 levaduras, de los diversos compuestos de la invención y del
compuesto testigo 2,6-dibencil-4-fluorfenol.

Según esta tabla, se observa por una parte que
los compuestos que contienen por lo menos un grupo flúor o
5 bromo en los núcleos de los grupos bencilo tienen, en gene-
ral, una actividad más elevada contra las bacterias Gram po-
sitivas que la de los compuestos clorados sobre estos núcleos
y, por otra parte, que los compuestos asimétricos son más -
activos que los compuestos simétricos. En efecto, los com-
10 puestos más activos son: entre aquellos donde A es un grupo
alquilo; entre aquellos donde A es un átomo de flúor, los -
compuestos de los Ejemplos 1 y 3; entre aquellos donde A es
un átomo de cloro, los compuestos de los Ejemplos 6, 7 y 8 y
entre aquellos donde A es un átomo de bromo, el compuesto -
15 del Ejemplo 10.

-

-

-

20 -

-

-

-

25 -

-

404510



2- 404510

5
Compuestos de los Ejemplos núms.

Testigo	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Actividad Gram-positiva, esta-filococo Londres	Hongos	Levaduras
2	F	H	H	H	H	H	H	1/700.000	-	-
3	F	F	H	H	H	H	F	1/100.000	1/10.000	-
4	F	Cl	H	H	H	H	Cl	1/1.000.000	-	-
1	F	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	1/300.000	1/50.000	1/10.000
5	Cl	Cl	H	Cl	H	H	F	1/2.000.000	-	-
6	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	1/300.000	1/10.000	1/10.000
7	Cl	Cl	H	Cl	H	H	F	1/4.000.000	-	-
8	Cl	Cl	H	H	H	H	F	1/3.000.000	-	-
9	Br	H	H	Cl	H	H	Br	1/2.000.000	-	-
10	Br	F	H	H	H	H	H	1/1.000.000	-	-
11	Br	F	H	H	H	H	F	1/3.000.000	-	-
12	Br	F	H	H	H	H	Cl	1/2.000.000	-	-
								1/1.000.000	1/40.000	1/10.000

10

15

20

25

404510

5	Compuestos de los Ejemplos núms.	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Actividad G positiva, e filococo Lo
	Testigo	F	H	H	H	H	H	H	1/700.000
	2	F	F	H	H	H	H	F	1/100.000
10	3	F	Cl	H	H	H	H	Cl	1/1.000.000
	4	F	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	1/300.000
	1	F	Cl	H	Cl	H	H	F	1/2.000.000
	5	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	1/300.000
	6	Cl	Cl	H	Cl	H	H	F	1/4.000.000
15	7	Cl	Cl	Cl	H	H	H	F	1/3.000.000
	8	Cl	Cl	H	Cl	H	H	Br	1/2.000.000
	9	Br	H	H	H	H	H	H	1/1.000.000
	10	Br	F	H	H	H	H	F	1/3.000.000
	11	Br	F	H	H	H	H	Cl	1/2.000.000
20	12	Br	F	H	H	Cl	H	Cl	1/1.000.000

25



2- FIVE-105

404510

<u>R₆</u>	<u>Actividad Gram-positiva, esta-filococo Londres</u>	<u>Hongos</u>	<u>Levaduras</u>
H	1/700.000	-	-
F	1/100.000	1/10.000	
Cl	1/1.000.000		
Cl	1/300.000	1/50.000	1/10.000
F	1/2.000.000	-	-
Cl	1/300.000	1/10.000	1/10.000
F	1/4.000.000	-	-
F	1/3.000.000	-	-
3r	1/2.000.000	-	-
F	1/1.000.000	-	-
F	1/3.000.000	-	-
Cl	1/2.000.000	-	-
F	1/1.000.000	1/40.000	1/10.000

4045102

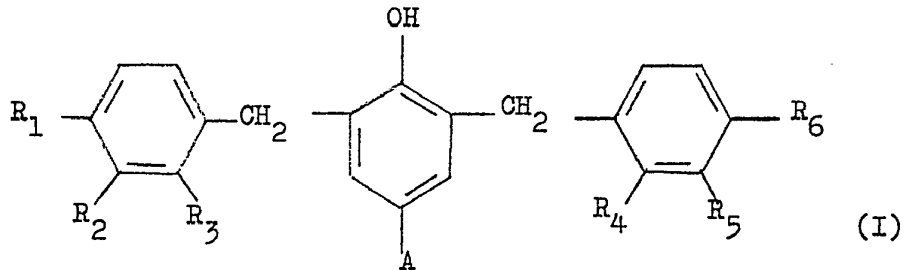


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de dibencilfenoles de fórmula general:

5



10

donde A es un átomo de halógeno y R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, con las siguientes limitaciones:

15

a) A es diferente del átomo de flúor cuando $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$,

b) A es diferente del átomo de cloro cuando

1) simultáneamente $R_3 = R_4 = H$ y $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = Cl$

2) simultáneamente $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$ y $R_1 = R_6 = Cl$ y

20

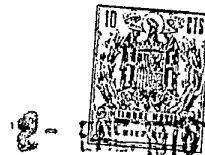
3) simultáneamente $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$ y $R_3 = R_4 = Cl$,

cuyo procedimiento está caracterizado porque, en una primera etapa, se hace reaccionar un fenol de fórmula:

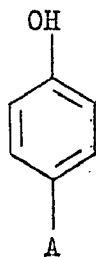
25



404510



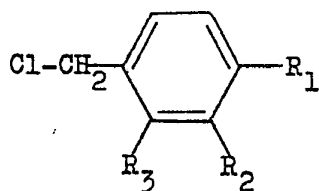
1



(II)

5

donde A es el definido anteriormente, con un cloruro de bencilo sustituido de fórmula:



(III)

10

donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, en una proporción de por lo menos un mol de fenol por cada 0,75 moles de cloruro, en presencia de $ZnCl_2$, a la temperatura de reflujo de este último.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque, cuando R_1 , R_2 , y R_3 son iguales a R_6 ; R_5 y respectivamente R_4 , se hacen reaccionar directamente dos moles por lo menos de cloruro III con un mol de fenol II.

20

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIBENCILFENOLES.

25

404510 2-



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas
mecnografiadas.

5 Madrid, 4 de julio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

