

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	449265	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	25 junio 1.976.		

PATENTE DE INVENCION

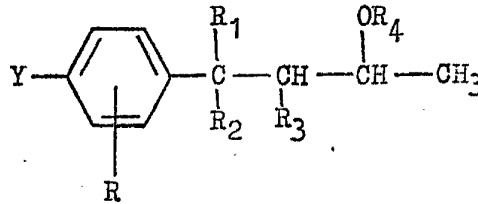
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
390.035.	20.8.73.	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	Patente nº 429.379 del 19.8.74.
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENILALQUENOL Y ALCANOLES.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 Basle Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Eugene E. Galantay de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

Esta invención se refiere a derivados de fenilalque-
nol y alcoholes.

Más especialmente, esta invención proporciona compues-
tos de fórmula I:

5



(I)

donde

10

R representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

R₁ representa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R₂ y R₃ representan cada uno de ellos hidrógeno o bien

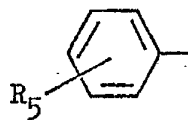
R₂ y R₃ unidos representan un segundo enlace entre los
átomos de carbono a los cuales están ligados,

15

R₄ representa hidrógeno, alcanoílo de 2 a 4 átomos de car-
bono o acetoacetilo e

Y representa bromo, yodo, isobutilo, terc-butilo, ciclo-
hexilo, ciclohexenilo, un radical de fórmula II

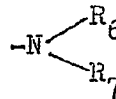
20



(II)

donde R₅ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo o alcoxi
de 1 a 4 átomos de carbono o un radical de fórmula III

25



III

donde R₆ y R₇ son iguales o diferentes y cada uno de
ellos representa un radical alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono o bien R₆ y R₇ unidos representan el radical

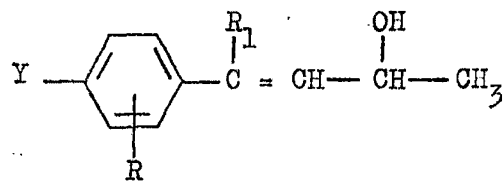
30

$-(CH_2)_n-$ donde n es 4 o 5, el radical $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$

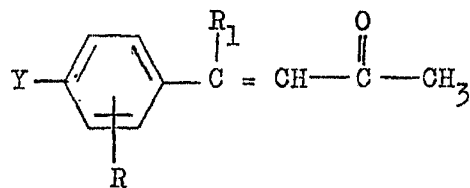
1 el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
2 $\text{N}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, donde R_8 es hidrógeno o alquilo de
3 1 a 3 átomos de carbono.

4 La invención también proporciona procedimientos para
5 la producción de compuestos de fórmula I, caracterizados por:

a) producir un compuesto de fórmula Ia:

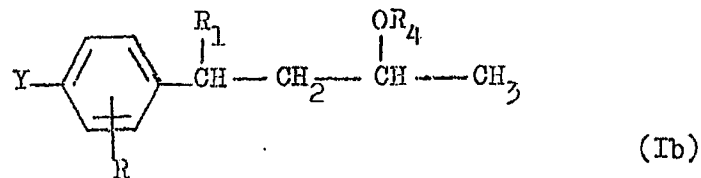


11 donde R , R_1 e Y son los definidos anteriormente, por
12 reducción de la función carbonilo de un compuesto de
13 fórmula IV

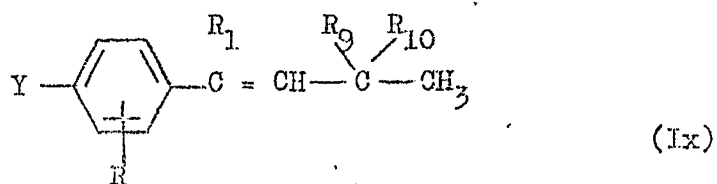


16 donde R , R_1 e Y son los definidos anteriormente, en
17 un disolvente orgánico inerte y bajo condiciones anhi-
18 dras.

19 b) producir un compuesto de fórmula Ib:

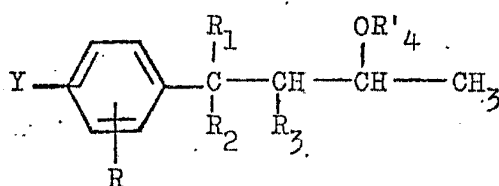


21 donde R , R_1 , R_4 e Y son los definidos anteriormente,
22 por hidrogenación de un compuesto de fórmula Ix:

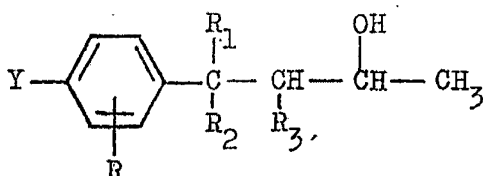


1 donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente y R₉ re-
 5 presenta el radical -OR₄, donde R₄ es el definido ante-
 riormente y R₁₀ representa hidrógeno o bien R₉ y R₁₀; n
 junto con el átomo de carbono al que están unidos, repre-
 sentan $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,

c) producir un compuesto de fórmula

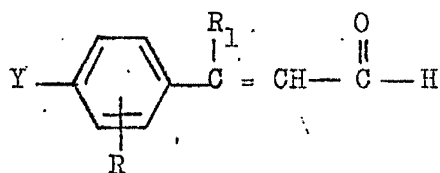


donde R, R₁, R₂, R₃ e Y son los definidos anteriormente
 y R'₄ representa alcanóilo de 2 a 4 átomos de carbono o
 acetoacetilo, por acilación de un compuesto de fórmula Id



donde R, R₁, R₂, R₃ e Y son los definidos anteriormente,
 con un agente acilante apropiado, en presencia de un
 agente aceptor de ácidos.

20 d) producir un compuesto de fórmula Ia, descrito anterior-
 mente, por reacción de un compuesto de fórmula VI



donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente, con un
 compuesto de fórmula VII:



30 donde M es un metal alcalino o un radical -MgBr o -MgI,
 en un medio aprótico que no sea perjudicial para la reac-
 ción y bajo condiciones anhidras e hidrolizar el aducto

1 resultante.

5 El procedimiento a) se lleva a cabo de forma conven-
cional para la reducción de una cetona alifática a un alco-
hol secundario, por ejemplo empleando un hidruro metálico
de litio y tri-terc-butoxialuminio. La reducción se efectúa
10 en un disolvente orgánico inerte, v.g. un éter, como éter
dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o un disolvente aro-
mático como benceno, tolueno o piridina. La reducción se
efectúa convenientemente a una temperatura comprendida en-
tre -10° y $+40^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre -5° y $+15^{\circ}\text{C}$.

15 El procedimiento b) se lleva a cabo adecuadamente
tratando el compuesto de fórmula Ix con hidrógeno, a presión
moderada, por ejemplo alrededor de una a 3 atmósferas prefe-
rentemente alrededor de 1. El procedimiento puede ser efec-
tuado adecuadamente en un disolvente orgánico inerte, v.g.
un alcohol inferior, como etanol, acetato de etilo, benceno,
diglima o dioxano. El proceso puede ser llevado a cabo con-
venientemente a una temperatura comprendida entre -20° y
20 $+30^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a $20-30^{\circ}\text{C}$ y, adecuadamente, emplean-
do catalizadores convencionales de hidrogenación como pala-
dio en carbón, preferiblemente paladio al 10% en carbón o
paladio sobre otros portadores inertes como carbonato bári-
co.

25 El procedimiento c) puede ser efectuado de forma
convencional para la acilación de alcoholes alifáticos, ade-
cuadamente empleando el ácido, el cloruro o bromuro de acilo
o el anhídrido de ácido apropiados. Cuando, por ejemplo, el
grupo acilo a introducir es acetilo, el agente acilante pro-
ferido es el anhídrido acético. Para la introducción de gru-
30

1 pos alcanóilo, puede utilizarse un disolvente orgánico inerte o un exceso del agente de alcanoilación para constituir el medio de reacción y la reacción se efectúa adecuadamente a una temperatura comprendida entre -10° y $+50^{\circ}\text{C}$. Se emplea un agente aceptor de ácidos, v.g. piridina. Si se desea, pueden 5 emplearse condiciones más estrictas, en especial la presencia de un catalizador fuertemente ácido, v.g. ácido p-toluen sulfónico y, en este caso, como alternativa a los otros agentes de alcanoilación antes mencionados, pueden utilizarse otros tales como los acilatos de enol, preferiblemente los 10 ésteres del "alcohol isopropenílico", v.g. acetado de isopropenilo. Cuando el grupo acilo a introducir es acetoaceto, el compuesto de fórmula Id es adecuadamente tratado con dicetena de la manera convencional, por ejemplo en un disolvente orgánico inerte, v.g. benceno o tolueno, convenientemente en 15 presencia de una pequeña cantidad de una amina terciaria orgánica, v.g. piridina y adecuadamente a una temperatura relativamente baja, por ejemplo entre -5 y $+35^{\circ}\text{C}$.

En el procedimiento d), la reacción entre los compuestos de fórmulas VI y VII se lleva a cabo preferiblemente 20 de forma convencional para las reacciones de Grignard, por ejemplo en medios apróticos como éteres, v.g. éter dietílico. La reacción se efectúa en condiciones anhidras y adecuadamente a temperatura reducida, v.g. entre -50 y $+20^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0 y 10°C . La hidrólisis posterior puede 25 ser efectuada adecuadamente con agua, un ácido o una base acuosos o una solución acuosa de una sal, preferiblemente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico neutralizada con hidróxido amónico concentrado. Cuando en el compuesto de fórmula VI, Y es un radical piperazino no sustituido 30

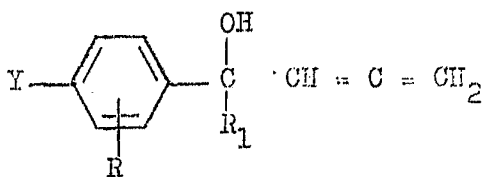
1 do, es preferible utilizar un equivalente adicional del compuesto de fórmula VII.

5 En el compuesto de fórmula VII, M puede representar metales alcalinos como sodio, potasio o litio pero preferiblemente representa -MgBr.

10 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden ser aislados y purificados empleando técnicas convencionales. Cuando es necesario, las formas básicas libres de los compuestos de fórmula I donde Y es un radical de fórmula III, pueden ser convertidas en sales de adición de ácidos de la manera convencional y viceversa. Entre los ácidos adecuados para la formación de sales se encuentran el ácido clorhídrico.

15 Los compuestos de fórmula I, donde R₂ y R₃ unidos representan un segundo enlace, existen como isómeros geométricos y pueden ser producidos en forma de isómeros cis o trans puros o en forma de mezclas isoméricas, que, si se desea, pueden ser separadas de la manera convencional en los isómeros individuales. Aunque la invención no está limitada a ninguna forma particular de estos compuestos, los mismos se obtienen convenientemente en forma isomérica trans prácticamente pura o en forma de mezclas isoméricas en las que predomina el isómero trans, por ejemplo hasta un 60 a 95%, preferiblemente 70 a 95% y todavía mejor 80 a 95%.

25 Los compuestos de fórmula IV, empleados como materiales de partida, pueden ser producidos por tratamiento ácido de un compuesto de fórmula V:



1 donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente.

El procedimiento puede ser efectuado adecuadamente empleando como fuente "ácida" un agente protonante fuerte en presencia de iones hidroxilo, aciloxi inferior o alcoxi inferior.

5 Los agentes protonantes adecuados son los ácidos minerales, como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y los ácidos sulfónicos aromáticos o alifáticos inferiores, como el ácido p-toluensulfónico. Los agentes que contribuyen con un anión hidroxilo, acil(inferior) (v.g. C₂₋₄)oxi y alcoxi inferior (v. g. C₁₋₄) adecuados son los alcoholes inferiores, como metanol, ésteres, como ortoformiato de etilo y ácidos y anhídridos orgánicos, como ácido acético o anhídrido acético. Si resulta apropiado, puede emplearse un exceso de estos agentes para formar el medio de reacción o, alternativamente, puede
10 utilizarse un disolvente orgánico inerte. El proceso se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre 10 y 100°C, preferiblemente entre 15 y 35°C. Cuando se emplea ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, puede formarse una mezcla del compuesto deseado de fórmula IV y el correspondiente 4-fenil(sustituido)-4-alkil-2-cloro (o bromo)-1,3-butadieno. Estos productos pueden separarse por métodos convencionales.

15 Los compuestos resultantes de fórmula IV pueden ser aislados y purificados empleando técnicas comunes.

25 Cuando sea necesario, la forma de base libre de los compuestos de fórmula IV donde Y es un radical de fórmula III dada más arriba, puede ser convertida en la sal de adición de ácido por un método convencional y viceversa. Entre los ácidos adecuados para la formación de sales se encuentra el ácido
30 clorhídrico.-

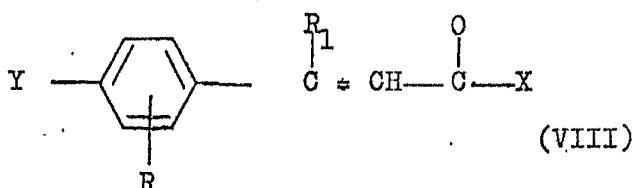
1

Los compuestos de fórmula V son conocidos o pueden ser producidos de forma convencional a partir de materiales existentes.

5

Los compuestos de fórmula VI, empleados como materiales de partida en el procedimiento d), pueden ser producidos por reducción de un compuesto de fórmula VIII:

10



donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente y X representa cloro o bromo, con hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio.

15

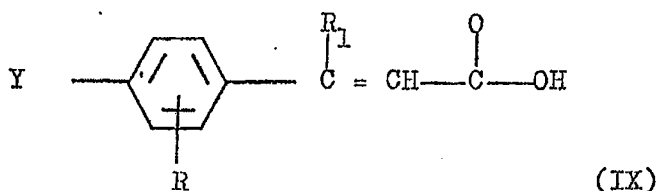
La reducción se efectúa adecuadamente a una temperatura comprendida entre -80° y -60°C, preferiblemente entre -75 y -78°C, en un disolvente orgánico inerte diglima, y con preferencia bajo condiciones anhidras.

20

Los compuestos resultantes de fórmula VI pueden ser aislados y purificados empleando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula VIII pueden ser producidos por cloración o bromación del ácido libre correspondiente de fórmula IX:

25



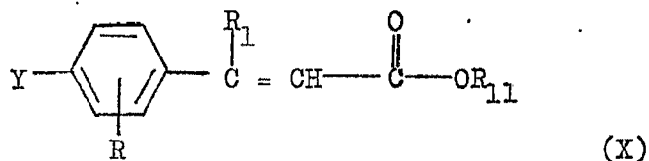
30

donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente, por un método convencional, por ejemplo a una temperatura de 30 a 120°C. Los agentes de cloración adecuados son el tricloruro de fósforo o, preferiblemente, el cloruro de tionilo y los agentes

1 de bromación adecuados incluyen el tribomuro de fósforo. Puede
de utilizarse un disolvente inerte, v.g. tetrahidrofurano.
Alternativamente puede emplearse para constituir el medio de
reacción un exceso del agente de cloración o bromación, cuando
5 es líquido bajo las condiciones de reacción.

Los compuestos resultantes de fórmula VIII pueden ser aislados y purificados empleando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula IX pueden ser producidos por saponificación de un compuesto de fórmula X:



15 donde R, Y y R₁ son los definidos anteriormente y R₁₁ es alquilo de cadena lineal de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente etilo.

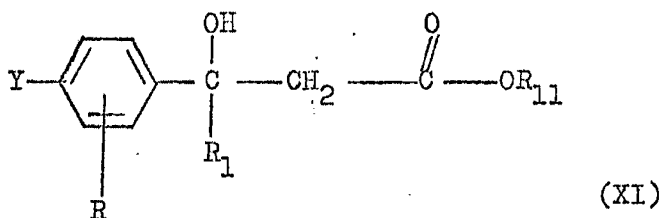
20 El procedimiento se lleva a cabo adecuadamente calentando el compuesto de fórmula X, preferiblemente a una temperatura de 70 a 120°C, en una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, v.g. hidróxido sódico o hidróxido potásico. Preferiblemente, el proceso se efectúa en presencia de un codisolvente miscible con agua, por ejemplo un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, v.g. etanol o metanol.

25 Los compuestos resultantes de fórmula IX pueden ser aislados y purificados empleando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula X son conocidos o pueden ser producidos por métodos convencionales a partir de materiales existentes.

30 Como ya se ha indicado, los compuestos insaturados de fórmula I existen en forma de isómeros geométricos, la forma geométrica producida dependerá, naturalmente, de la configuración

1 guración de los materiales de partida usados y de las condi-
ciones precisas de reacción empleadas. Por ejemplo, los com-
puestos de fórmula Ia pueden ser obtenidos práctica o predom-
5 nantemente en la forma trans utilizando compuestos de fór-
mula IV [procedimiento a)] y VI [procedimiento d)] que se
encuentran práctica o predominantemente en forma trans. Los
compuestos de fórmula IV en forma práctica o predominantemen-
te trans resultan directamente del procedimiento descrito en
lo que antecede que implica el tratamiento ácido del compues-
10 to V. Los compuestos de fórmula VI pueden ser obtenidos prác-
tica o predominantemente en forma trans empleando inicialmen-
te compuestos de fórmula X que se encuentren práctica o pre-
dominantemente en forma trans. Los compuestos de formula X,
práctica o predominantemente en forma trans, pueden ser produ-
15 cidos directamente por deshidratación de un compuesto de fór-
mula XI:



20

donde R, R₁, R₁₁ e Y son los definidos anteriormente.

25

El procedimiento puede ser llevado a cabo calentando el compuesto de fórmula XI, adecuadamente a una temperatura de 80 a 200°C, bajo vacío, por ejemplo de 0,01 a 0,5 mm de mercurio.

Los productos resultantes pueden ser aislados y purificados empleando técnicas convencionales.

30

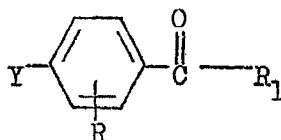
Otras formas isoméricas de los compuestos de fórmula IV y X que conducirían a la correspondiente configuración en los productos finales de fórmula Ia, pueden ser producidas

1 por métodos convencionales, por ejemplo por síntesis estereo-
específica a partir de materiales existentes o por "transfor-
mación" de los compuestos obtenidos predominante o práctica-
mente en forma trans como se ha descrito antes, v.g. mediante
5 irradiación ultravioleta y, si se desea, separación de las
mezclas isoméricas resultantes empleando técnicas convencio-
nales.

Se observará que los compuestos de fórmula Ia, en
una configuración particular, también pueden ser convertidos
10 en compuestos insaturados Id con la configuración similar por
el procedimiento c).

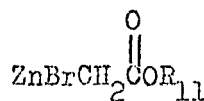
También se observará que las formas particulares de
los compuestos insaturados de fórmula I, producidos como se
ha descrito antes, pueden ser a su vez transformadas y las
15 mezclas isoméricas resultantes, si se desea, separadas por
técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula XI son conocidos o pueden
producirse por métodos convencionales a partir de materiales
asequibles. Un método preferido para su producción implica
20 la reacción de un compuesto de fórmula XII:



(XII)

25 donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente, con un com-
puesto de fórmula XIII:



XIII

30 donde R₁₁ es el definido anteriormente, en un disolvente
aprótico e hidrolizando el aducto resultante.

Los disolventes adecuados incluyen los éteres como

1 el tetrahidrofurano y el proceso se lleva a cabo en condicio-
nes anhidras, convenientemente en presencia de borato de tria
tilo. Las temperaturas de reacción adecuadas son moderadas,
por ejemplo de 15 a 30°C. La hidrólisis posterior puede ser
5 realizada adecuadamente empleando agua, un ácido o una base
acuosa o una solución acuosa de una sal, v.g. hidróxido amó
nico concentrado o ácido sulfúrico diluído. Cuando se emplea
una base acuosa, es conveniente incluir también glicerina.

Los compuestos resultantes de fórmula XI pueden ser
10 aislados y purificados empleando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula XIII pueden ser producidos
convenientemente in situ, calentando cinc activado, preferi-
blemente finamente dividido, v.g. de 20 mallas, con bromoace
tato de R₁₁ en un disolvente aprótico, v.g. tetrahidrofurano.
15 El tratamiento se efectua adecuadamente a una temperatura con
prendida entre 15 y 30°C.

Los compuestos de fórmula I y IV poseen actividad far
macológica. En particular, poseen actividad anti-inflamatoria
como indica el ensayo del edema inducido en ratas por el ca-
20 rragenano. Por lo tanto, los compuestos están indicados para
uso como agentes anti-inflamatorios.

Una dosis diaria adecuada indicada es de 70 a 1500
mg, administrada adecuadamente en dosis fraccionadas de 17,5
a 750 mg, de 2 a 4 veces al día o en forma retardada.

25 Los compuestos pueden ser mezclados con diluyentes
o vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables y,
opcionalmente, con otros excipientes y administrados en forma
de tabletas o cápsulas.

30 Cuando sea apropiado, los compuestos pueden ser admi-
nistrados en forma de base libre o en forma de una sal de ad-

1 ción de ácido farmacéuticamente aceptable, cuyas sales tienen
el mismo orden de actividad que las bases libres.

5 Los compuestos preferidos de fórmula I son los com-
puestos de fórmula Ia, preferiblemente en la forma isomérica
trans, en especial aquellos donde Y es un radical de fórmu-
la II, antes descrito, y especialmente el del Ejemplo 1 dado
a continuación.

10 Los compuestos preferidos de fórmula IV son aquellos
donde Y es un radical de fórmula II, antes descrito, y espe-
cialmente el compuesto del Ejemplo 1a) dado más adelante.
Preferiblemente, también los compuestos de formula IV se
encuentran sustancial o predominantemente en la forma isomé-
rica trans.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

15

EJEMPLO 1

2-(p-Bifenilil)-2-penten-4-ol [Procedimiento a)]

a) 2-(p-Bifenilil)-2-penten-4-ona (Compuesto IV)

20 a) una solución de 10 g de 2-(p-bifenilil)-3,4-penta-
dien-2-ol en 200 ml de metanol anhidro se añaden 3 ml de áci-
do clorhídrico concentrado (12N). La mezcla resultante se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 3 horas y después en un
baño de hielo durante 2 horas. El sólido formado se separa
por filtración y se recristaliza en pentano para obtener 2-
25 (p-bifenilil)-2-penten-4-ona, p.f. 130-133°C, esencialmente
en forma trans. El subproducto 2-(p-bifenilil)-4-cloro-2,4-
pentadieno permanece en las aguas madres.

b) 2-(p-Bifenilil)-2-penten-4-ol

30 A una solución de 1,6 g de 2-(p-bifenilil)-2-penten-
-4-ona en 25 ml de tetrahidrofurano seco, a 0°C, se añaden
gota a gota 10 ml de una solución al 25 % en peso/peso de di-

1 hidruro de sodio y dietilaluminio en tolueno. Después de 20
minutos a 0°C, la mezcla se vierte en hielo y se extrae con
cloroformo. Por evaporación del cloroformo se obtiene 2-(p-
bifenilil)-2-penten-4-ol, p.f. 137-138°C, esencialmente en
5 forma trans.

EJEMPLO 2 [(procedimiento a)]

De forma análoga al Ejemplo 1, empleando materiales
de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes,
pueden obtenerse los siguientes compuestos, esencial-
10 mente en forma trans:

2-(p-Terc-butilfenil)-2-penten-4-ol,
2-(p-Bromofenil)-2-penten-4-ol,
2-(p-Ciclohexil-m-clorofenil)-2-penten-4-ol, p.e(0,1mm Hg) 150-158°C

2-(p-Isobutilfenil)-2-penten-4-ol, p.e(0,02 mm Hg) 98-100°C

15 4-(p-Bifenilil)-3-hepten-2-ol,

2-(p-1'-Ciclohexenilfenil)-2-penten-4-ol,

2-(p-Morfolinofenil)-2-penten-4-ol, hidrocioruro,

2-[p-(N-metilpiperazinil)fenil] -2-penten-4-ol, hidrocioruro y

2-[p-(3-pirrolinil)-fenil] -2-penten-4-ol, hidrocioruro.

20 a través de los correspondientes compuestos de fórmula IV, a
saber:

2-(p-terc-butilfenil)-2-penten-4-ona,

2-(p-bromofenil)-2-penten-4-ona,

2-(p-ciclohexil-m-clorofenil)-2-penten-4-ona,

25 2-(p-isobutilfenil)-2-penten-4-ona, p.e. (0,02 mm Hg) 98-100°C

4-(p-bifenilil)-3-hepten-2-ona,

2-p-(1'-ciclohexenil)fenil -2-pente-4-ona,

2-(p-morfolinofenil)-2-penten-4-ona, en forma de hidrocioruro,

30 2-[p-(N-metilpiperazinil)fenil] -2-pente-4-ona, en forma de
hidrocioruro y

1 2- p-(3-pirrolinil)fenil -2-penten-4-ona, en forma de hidroc-
cloruro, base libre p.f. 165-166°C.

EJEMPLO 3

4-(p-Bifenilil)-pentan-2-ol [procedimiento b)]

5 Una mezcla de 0,675 g de 2-(p-bifenilil)-2-penten-
4-ol y 0,5 g de paladio al 10 % en carbón en 175 ml de etanol
se trata, en una vasija a presión, con hidrógeno a una atmós-
fera de presión aproximadamente. Después se separa al catali-
zador y la solución se evapora para dar un aceite incoloro
10 que solidifica al permanecer en reposo dando 4-(p-bifenilil)-
pentan-2-ol sólido, p.f. 53°C.

EJEMPLO 4 [procedimiento b)]

15 De forma análoga al Ejemplo 3 y empleando los mate-
riales de partida apropiados en cantidades aproximadamente
equivalentes, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

4-(p-Terc-butilfenil)-pentan-2-ol,
4-(p-Bromofenil)-pentan-2-ol,
4-(p-Ciclohexil-m-clorofenil)-pentan-2-ol,
4-(p-Isobutilfenil)-pentan-2-ol,
20 4-(p-Bifenil)-heptan-2-ol,
4-[p-(1'-Ciclohexenil)fenil] -pentan-2-ol,
4-(p-Morfolinofenil)-pentan-2-ol, hidrocioruro,
4-[p-(N-metilpiperazinil)fenil] pentan-2-ol, hidrocioruro,
4-[p-(3-Pirrolidinil)fenil] -pentan-2-ol, hidrocioruro, .

25 EJEMPLO 5

4-Acetoxi-2-(p-bifenilil)-2-penteno [procedimiento c)]

30 A una solución de 0,9 g de 2-(p-bifenilil)-2-penten-
4-ol (producida como se ha descrito en el Ejemplo 1) en 75 ml
de piridina seca, se añaden 10 ml de anhídrido acético. Des-
pués de 18 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se

1 vierte en hielo, el sólido se separa por filtración y se re-
cristaliza en pentano para dar 4-acetoxi-2-(p-bifenilil)-2-
penteno, p.f. 62-64°C, esencialmente en forma trans.

EJEMPLO 6 [Procedimiento c]

5 De forma análoga al Ejemplo 5, empleando los mate-
riales de partida apropiados en cantidades aproximadamente
equivalentes, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

4-Acetoxi-2-(p-bromofenil)-2-penteno, esencialmente en forma
trans,

10 4-Acetoxi-2-(p-isobutilfenil)pentano y

4-Acetoxi-2-(p-ciclohexil-m-clorofenil)-2-penteno, esencial-
mente en forma trans.

EJEMPLO 7

2-(p-Bifenilil)-2-penten-4-ol [(procedimiento d)]

15 a) Ester etílico de ácido 3-(4-bifenil)-2-butenoico

En un matraz provisto de una entrada con diafragma
y un agitador magnético se introducen 6,45 g (0,1 moles) de
cinc metálico activado (20 mallas). El sistema se mantiene en
atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 25°C en un ba-
20 ño de agua. Se inyecta una solución de 19,6 g (0,1 moles) de
4-acetilbifenilo en 75 ml de tetrahidrofurano seco y 75 ml
de borato de trimetilo (destilado de hidruro cálcico) y se
agita la mezcla. Se inyectan de una sola vez 11,1 ml (0,1 mo-
les) de bromoacetato de etilo recién destilado y la mezcla
25 se agita a 25°C durante 12 horas. Se añade una mezcla de 25
ml de hidróxido amónico concentrado y 75 ml de glicerina y
la fase acuosa se separa y se extrae tres veces con porciones
de 25 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos combina-
dos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y el éter dietí-
lico se separa en un evaporador rotatorio, el residuo se des-

30

1 tila a vacío y se recoge la fracción que destila a 0,125 mm
a 171-172°C. Por recristalización en éter de petróleo se ob-
tiene el compuesto del título, esencialmente en forma trans.

b) Acido 3-(4-bifenil)-2-butenico

5 El producto resultante de a) se mezcla con 6 g de
hidróxido potásico al 85 % en 100 ml de etanol acuoso y la
mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 30
minutos. Después se enfría la mezcla, se vierte en hielo y
se extrae tres veces con porciones de 25 ml de éter dietíli-
10 co. La fase acuosa se filtra sobre Celite y el filtrado se
acidula con ácido clorhídrico 2N hasta pH 4 y se enfría. El
precipitado resultante se filtra, se lava con éter, se seca
al aire con succión y después se seca bajo alto vacío a 50°C
15 para dar el compuesto del título, esencialmente en forma
trans.

c) Cloruro de ácido 3-(4-bifenil)-2-butenico

El producto crudo resultante de b) se disuelve en
200 ml de tetrahidrofurano seco y se añaden 4 ml (0,055 mo-
20 les) de cloruro de tionilo. La solución se calienta a refluj-
o en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y después se sepa-
ran por destilación el disolvente y el exceso de cloruro de
tionilo. El residuo resultante se destila instantáneamente
en un aparato de microdestilación a 145-153°C y 0,075 mm para
25 dar el compuesto del título, esencialmente en forma trans.

d) 3-(4-Bifenil)-2-butenal

(i) A 5,4 g (0,142 moles) de hidruro de litio y alumi-
nio en 200 ml de éter dietílico se añade gota a gota terc-
butanol hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. Se
separan después el éter y el terc-butanol a vacío y el sólido
30 se disuelve en 300 ml de diglina anhidra para dar hidruro

1 de litio y tri-terc-butoxialuminio reactivo.

(ii) El producto crudo de c) anterior se disuelve en
200 ml de diglima anhidra y la solución se enfría a -78°C
en un baño de hielo seco y acetona. El reactivo anterior se
5 enfría de forma similar y se añade gota a gota durante un
periodo de 30 minutos. Después la mezcla se agita durante
2 horas mientras se deja calentar a la temperatura ambiente.
Después la mezcla se vierte en 1000 g de hielo y el sólido
resultante se recoge sobre un filtro y se extrae con cuatro
10 porciones de 200 ml de etanol al 95 %. Los extractos combi-
nados se evaporan a vacío y el aceite resultante se disuel-
ve en éter dietílico. La solución se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro y se evapora a vacío para dar un aceite que
solidifica al permanecer, en reposo, siendo este el compuesto
15 del título, esencialmente en forma trans.

e) 2-(p-Bifenilil)-2-penten-4-ol

En un matraz de 3 bocas y 500 ml de capacidad, pro-
visto de un agitador con cierre de mercurio, un condensador
de reflujo protegido con un tubo desecador de cloruro cálcico,
20 un embudo de decantación, un tubo de entrada de nitró-
geno y un termómetro, se introducen 0,1 moles de bromuro de
metilmagnésio en 150 ml de éter dietílico anhidro. La mezcla
se enfría a una temperatura inferior a 10°C en un baño de
agua de hielo y se añaden 20 g (0,0895 moles) del producto
25 crudo de d) anterior disueltos en 75 ml de éter dietílico
anhidro, a una velocidad tal que la temperatura no pase de
 10°C . Durante toda la adición, que dura unos 30 minutos, se
hace pasar una lenta corriente de nitrógeno seco a través del
matraz. Después la solución se agita durante 30 minutos y se
30

1 añaden gota a gota 75 ml de una solución saturada de cloruro
amónico (neutralizada hasta viraje del papel de tornasol con
hidróxido amónico concentrado), manteniendo la temperatura
a 5-10°C. Esta adición dura 20 minutos y después la capa
5 etérea se separa por decantación y el precipitado residual
se extrae dos veces con 30 ml cada vez de éter dietílico
absoluto. Los extractos se agregan a la capa etérea decanta-
da y la solución combinada se seca después sobre carbonato
potásico anhidro. A continuación se separa el disolvente a
10 vacío y el aceite resultante se enfría en un baño de hielo
para dar el producto crudo que se recristaliza en éter die-
tílico dando el compuesto del título, p.f. 137-138°C, esen-
cialmente en forma trans.

EJEMPLO 8 [procedimiento d)]

15 De forma análoga al Ejemplo 7, pero empleando los
materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamen-
te equivalentes, pueden obtenerse los productos del Ejemplo
2.

EJEMPLO 9

20 2-(p-Bifenilil)-2-pente-4-ona (Compuesto IV)

 A una solución de 1,5 g de 2-(p-bifenilil)-3,4-pen-
ta-dien-2-ol en 50 ml de metanol se añaden lentamente 2,5
ml de ácido clorhídrico concentrado (12N). Al cabo de 3 horas
a la temperatura ambiente, se añade a la mezcla de reacción
25 una solución acuosa al 10 % de acetato sódico. El precipitado
que se forma se filtra y se lava con agua y se seca sobre
pentóxido de fósforo dando un sólido amarillo pálido. Des-
pués el filtrado se concentra y se obtiene más sólido que se
lava y se seca de la misma manera. Los sólidos combinados
30 se purifican después mediante placas preparativas en gel &

1 sílice, eluyendo con cloruro de metileno. Se obtiene dos
fracciones: una primera fracción de 2-(p-bifenilil)-2-pente-
4-ona, p.f. 130-133°C y una segunda fracción de 2-(p-bifeni-
5 lil)-4-cloro-2,4-pentadieno, p.f. 75-79°C.

EJEMPLO 10

(Compuesto IV)

De forma análoga al Ejemplo 1a) o 9, pero utilizan-
do, en lugar del ácido clorhídrico concentrado, 200 mg de
hidrato de ácido p-toluensulfónico en 10 ml de etanol acuoso
10 al 90 % y manteniendo la mezcla de reacción a la temperatura
ambiente durante 18 horas, puede obtenerse de nuevo la 2-(p-
bifenilil)-2-penten-4-ona, p.f. 130-133°C.

EJEMPLO 11 (Compuesto IV)

De forma análoga a la de los ⁺Ejemplos 9 ó
15 10, utilizando materiales de partida apropiados en canti-
dades equivalentes aproximadamente pueden producir los
siguientes compuestos:

20 Trans-4-(4-ciclohexil-3-clorofenil)-3-penten-
2-ona. p.f. 58,59°C.

Trans-4-(p-ciclohexilfenil)-3-penten-2-ona.
p.f. 52,53°C

Trans-4-(p-bifenil)-3-hexen-2-ona p.f. 63°C

EJEMPLO 12 (procedimiento a)

25 De manera análoga al ejemplo 1, utilizando mate-
riales de partida apropiados, en cantidades equivalentes
aproximadas, pueden ser obtenidos los siguientes compuestos

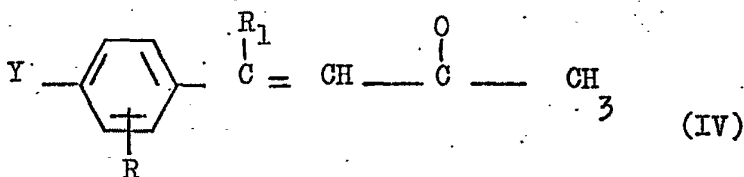
Trans-4-(p-ciclohexilfenil)-3-penten-2-ol
p.f. 73, 74°C

30 Trans-4-(bifenilil)-3-henen-2-ol, p.f. 73,74°C

1 En resumen la Patente de Invención que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

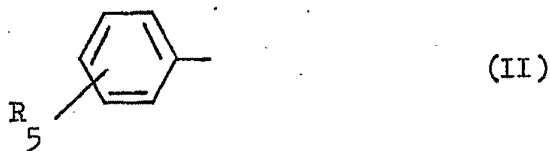
5 1. Un procedimiento para la producción de de-
rivados de fenilalquenol y alcoholes, de fórmula IV:



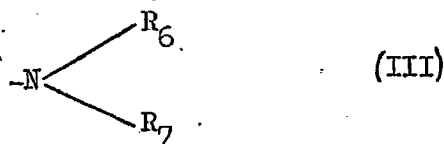
10 donde R representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

R₁ representa alquilo de 1 a 3 átomos de car-
bono

Y representa bromo, yodo, isobutilo, terc-bu-
tilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, un radical
de fórmula II:



15 donde R₅ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo o
20 alcañ de 1 a 4 átomos de carbono o un radi-
cal de fórmula III:

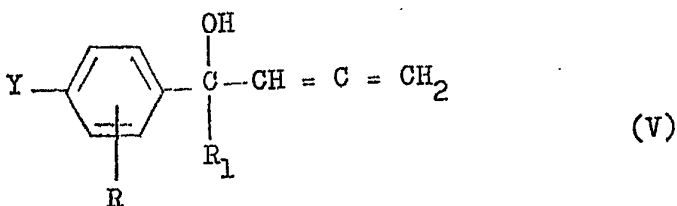


25 donde R₆ y R₇ son iguales o diferentes y cada
uno de ellos representa un radical alquilo
de 1 a 3 átomos de carbono o bien R₆ y R₇
unidos representan el radical $-(CH_2)_n-$, don-
30 de n es 4 ó 5, el radical $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$

1 el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o un radical
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, donde R_8 es hidróge-
no o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

5 cuyo procedimiento se caracteriza por:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,



en el cual, R, R₁ e Y son como se les define anteriormente
con un agente protonador fuerte, en presencia de agua.

15 2. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENILAL-
QUENOL Y ALCANOLES.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veintitrés --
páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 junio 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30