



ESPAÑA

13 OCT 1977

PATENTE DE INVENCION

ES
11
21
22

NUMERO	454932
FECHA DE PRESENTACION	

10 A 1

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 75 00775	32 FECHA 14 de Enero de 1.976	33 PAIS FRANCIA
--	----------------------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C01C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDROLES SUSTITUIDOS"

71 SOLICITANTE (ES)

SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

14, rue du Val d'Or, 92150 SURESNES (Francia)

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

el solicitante

74 REPRESENTANTE

VICTOR GIL VEGA

1 La presente invención tiene por objeto un nuevo
procedimiento de obtención de benzhidroles sustituidos. La
invención tiene más particularmente por objeto un nuevo pro-
cedimiento de obtención de benzhidroles sustituidos en uno
5 u otro de los núcleos bencénicos.

Sucede que la obtención bien sea de benzofenonas
sustituidas o de benzhidroles sustituidos resulta difícil o
se realiza con un rendimiento pequeño cuando los sustituyen-
tes llevados por los ciclos bencénicos son voluminosos o nu-
10 merosos. La voluminosidad estérica o la menor reactividad de
la molécula hacen una etapa u otra difícil. Es por lo que la
reacción de Friedel-Craft no puede aplicarse a hidroxibenzo-
fenonas sustituidas en una o varias de las posiciones 2, 2',
6 o 6'. Además, en una reacción de condensación de este tipo,
15 la presencia de sustituyentes metoxilados limita las posibi-
lidades de este método como consecuencia de la formación de
mezclas de derivados parcialmente demetoxilados, de xantonas
y de depsidos, tal y como lo describe AFZAL (J. Chem. Soc.
1969 (c) 1721).

20 Igualmente, la reacción fotoquímica de Fries apli-
cada a benzoatos de fenilo muy sustituidos, proporciona un
rendimiento muy pequeño de benzofenona o va acompañada de una
inversión de uno de los núcleos fenilo durante la redispersi-
ción.

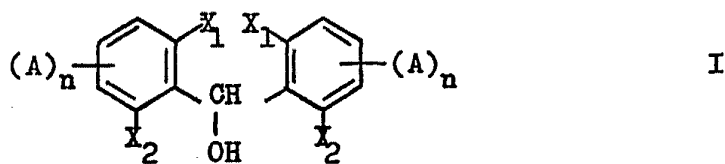
25 Por esto, la síntesis de los diarilacetónitrilos o

- 1 de los ácidos diarilacéticos se ha realizado a menudo por
 medios indirectos, más largos o más complejos, como por ejem-
 plo, la condensación de los compuestos aromáticos con el te-
 tracloroetano, de acuerdo con el método de Friedel Craft.
 5 El derivado triclorado así formado se hidroliza difícilmente
 en ácido.

Por todas estas razones, la obtención fácil de ben-
 zhidroles sustituidos constituía una necesidad industrial y
 planteaba un problema que no se había resuelto de un modo
 10 práctico y satisfactorio hasta ahora.

La presente invención tiene específicamente por ob-
 jeto un procedimiento de obtención de benzhidroles de fórmu-
 la general I:

15

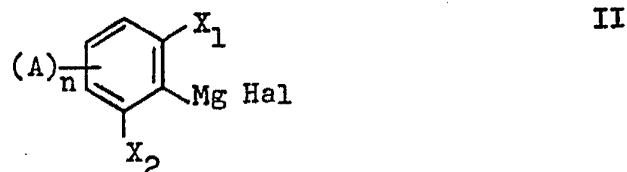


en donde X_1 y X_2 , iguales o diferentes, represen-
 tan hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical al-
 20 coxi inferior o un radical alcoiltio inferior,

A representa un átomo de flúor, un alcoilo inferior,
 un alcoxi inferior, un radical trifluormetilo o un radical
 trifluormetoxi, y

n es un número entero que varia de 0 a 3,
 25 caracterizado porque se condensa un halogenuro de arilmagnesio

1 de fórmula general II:



en donde los sustituyentes X_1 , X_2 , A y n tienen el significado dado anteriormente, y

Hal representa cloro, bromo o yodo,

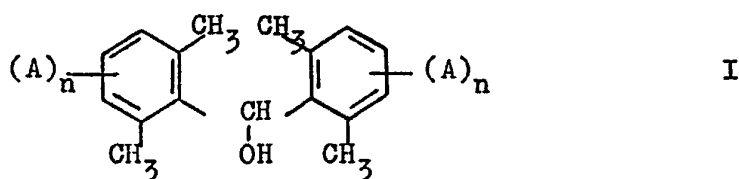
con un formiato de alcoilo inferior de fórmula general III:

10



siendo R un radical alcoilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, para obtener el benzhidrol deseado de fórmula general I.

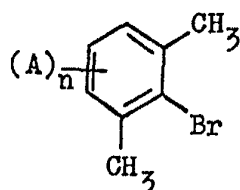
15 La invención tiene principalmente por objeto la obtención de tetrametilbenzhidroles conformes a la fórmula general I:



en donde A y n tienen el significado dado anteriormente, caracterizado porque se forma un derivado magnésico de un 1-bromo-2,6-dimetilbenceno de fórmula general IV:

25

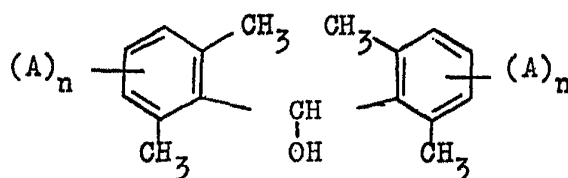
1



IV

5

en donde A y n tienen el significado dado anterior-
 mente, en un éter alifático lineal o un éter cíclico o una
 mezcla de estos disolventes, y se condensa el bromuro de
 xilil magnesio así preparado con el formiato de etilo para
 10 obtener un tetrametilbenzhidrol de fórmula general V:



V

15

en donde los sustituyentes A y n tienen los signi-
 ficados anteriores.

Este procedimiento que presenta por consiguiente
 la gran ventaja de poder ser realizado en una sola etapa
 puede también definirse por los modos de realización siguien-
 20 tes actualmente preferidos:

- el derivado magnésico está formado a partir de un deriva-
 do halogenado en un disolvente oxigenado como por ejemplo
 un éter alifático lineal, un éter cíclico, un dialcoilsul-
 fóxido, o una alcoilfosforamida.
- 25 - el derivado magnésico es preferentemente un cloruro o un

1 bromuro.

- el formiato de alcoilo inferior es preferentemente el formiato de metilo o el formiato de etilo.

5 - la condensación se realiza a una temperatura comprendida entre 30 y 100° y preferentemente entre 35 y 70°.

- la condensación se realiza utilizando 2 moles de derivado magnesico por mol de formiato de alcoilo inferior.

10 - la condensación se realiza en un lapso de tiempo comprendido entre una hora y seis horas, preferentemente de dos a cuatro horas.

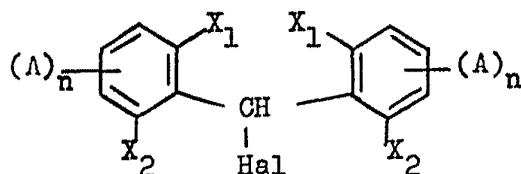
Los benzhidroles de fórmula general I pueden a continuación condensarse con la clorhidrina del glicerol para formar un éter de benzhidrilo cuyo ciclo oxirano se abre a continuación mediante calentamiento con una amina primaria o
15 secundaria según el procedimiento descrito en la patente francesa No. 2.161.011.

Los benzhidroles de fórmula general I pueden igualmente transformarse en ésteres alcohol o aril sulfónicos por acción de un cloruro de ácido alcoilsulfónico como por ejemplo el cloruro de ácido metanosulfónico o el cloruro de ácido
20 butanosulfónico; o por acción de un cloruro de ácido arilsulfónico como el ácido bencenosulfónico, el ácido p.toluen-sulfónico o un ácido naftalensulfónico.

25 Igualmente pueden transformarse en derivados halogenados por acción de un agente de cloración o de bromación

1 como por ejemplo, un ácido halohídrico seco, un halogenuro de fósforo, un halógenoalcoilamida, un halogenobenzámico o el oxiclорuro de fósforo para formar un diaril halogenometano de fórmula general:

5



Estos pueden a continuación convertirse en nitrilos y luego hidrolizados en ácido diarilacéticos tal y como ha sido mostrado en la solicitud de patente francesa publicada bajo el n^o 2.221.144 a nombre de la Firma solicitante.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, no limitándola en modo alguno.

15 EJEMPLO2,6-2,6'-tetrametilbenzhdrol.

En un matraz de cuatro bocas provisto de una entrada de nitrógeno y de una agitación mecánica, se introducen 50 g de magnesio en escamas y 250 ml de una mezcla a volúmenes iguales de éter y tetrahidrofurano y luego 4 g de 2,6-dimetil-1-bromobenceno y un pequeño cristal de yodo. Se somete a calentamiento el lugar de la admisión para asegurar la iniciación de la reacción, luego se deja que fluya gota a gota 366 g de 2,6-dimetil-1-bromobenceno en solución en 500 ml de la mezcla éter-tetrahidrofurano con el fin de mantener

1 un reflujo del disolvente. El paso de esta solución necesita por lo menos dos horas y media y el reflujo se mantiene segui
damente durante 1h y 30 minutos.

5 Ulteriormente, se añade a la mezcla de color gris-
negro una solución de 74 g de formiato de etilo en 250 ml de
mezcla éter-tetrahidrofurano manteniendo el reflujo. La adi-
ción dura una hora y media, aproximadamente. A continuación
se mantiene el calentamiento a reflujo durante una hora y me-
dia. Se deja que vuelva a la temperatura ambiente la mezcla
10 reaccional que se hace fluir a una mezcla de hielo machacado
y ácido sulfúrico concentrado. Después de agitación durante
una hora, se añaden 500 ml de éter. Se decanta la fase etérea.
La fase acuosa se agota en dos tomas mediante éter. El conjun-
to de las fases etéreas se lava con agua, luego con una solución
15 saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta que las
aguas de lavado sean neutras.

La solución etérea se seca sobre sulfato de magne-
sio, se filtra y evapora a sequedad a presión reducida. Se
obtiene así un residuo microcristalino de color crema que
20 pesa 230 g. Se toma el residuo con 750 ml de ciclohexano hir-
viendo. El 2,6-2',6'-tetrametilbenzhdrol se precipita por
enfriamiento. Se mantiene una hora en nevera y luego se sepa-
ran los cristales por filtración. Se lavan con un poco de ci-
clohexano helado y luego se secan bajo vacío fosfórico.

25 El rendimiento final es de 205,3 g o sea el 85%

1 de la teoría.

El 2,6-2',6'-tetrametilbenzhdrol funde a 132° luego a 139-140°.

Titulo en hidroxilo por acetilación fosfórica:

5 100,0 - 100,4%.

El 2,6-dimetil-1-bromobenceno se obtiene a partir del ortoxilidina por diazotación y luego descomposición de la sal de diazonio por el bromuro cuproso.

Del mismo modo, partiendo de 1-bromo o de 1-cloro-
10 mesitileno, se obtiene el (2,4,6-2',4',6'-hexametil)benzhdrol.

Partiendo de 2-bromo-5-metoxi-1,3-dimetilbenceno, obtenido así mismo a partir del 2-amino-5-metoxi-1,3-dimetilbenceno (Bamberger, Ber. 36 2039), se obtiene el 2,6-2',6'-tetrametil-5-5'-dimetoxibenzhdrol.

15 Aplicaciones de los benzhdroles según el invento

Conversión en derivado clorado

Se carga en un reactor 1000 g de 2,6-2',6'-tetrametilbenzhdrol y 11,05 l de benceno. Se hace pasar por esta
suspensión una corriente de gas clorhídrico hasta saturación
20 sin que la temperatura del medio sobrepase los 30°. Después de la saturación, se deja decantar la solución ligeramente rosada así formada. Se separa el agua que se forma y la solución bencénica se evapora a presión reducida.

El residuo seco se seca a vacío. Este pesa 1045 g
25 o sea el 97% de la teoría. El 2,6-2',6'-tetrametildifenil-

1 clorometano funde a 93°C.

PREPARACION DEL:

dl 3-[2,6,2',6'-tetrametildifenil]acetamido 72-hidroxi-1-terbutilaminopropano.

5 Fase A

Preparación del α -[2,6-2',6'-tetrametil]difenil]acetonitrilo.

Se ponen en suspensión en 40 ml de acetonitrilo, 2,85 g de cianuro de plata y 3,9 g de (2,6-2',6'-tetrametildifenil)clorometano y se lleva la mezcla reaccional a reflujo bajo agitación durante 12 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se filtra el precipitado de cloruro de plata que se aclara con acetonitrilo en varias tomas. Los filtrados juntos se concentran a sequedad. El residuo de α -[2,6-2',6'-tetrametildifenil]acetonitrilo se recristaliza en 25 ml de ciclohexano. Se obtienen así 2,8 g de producto puro que funde a 128°. El rendimiento es del 72%.

Fase B

20 Preparación del ácido α -[2,6-2',6'-tetrametil]difenil]acético.

Se prepara una suspensión de 12,5 g de α -(tetrametildifenil)acetonitrilo preparado en la fase A en una mezcla de 120 ml de dietilenglicol y 120 ml de una solución acuosa de potasa al 50%. Se lleva la mezcla a reflujo hasta que cese la liberación de amoníaco. La mezcla enfriada se filtra, se

1 lleva a 1500 ml mediante adición de agua luego se acidifica
abiertamente mediante ácido clorhídrico concentrado. El áci-
do α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acético se precipita. Se
le pone de nuevo en solución en 250 ml de éter, se filtra un
5 ligero insoluble y se concentra a sequedad. Se recoge así el
ácido α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acético con un rendimien-
to del 82%. El producto puro funde a 179-180°.

Fase C

dl 3-[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamido] 1-terbutila-
10 mino-2-hidroxiopropano.

Se ponen 6,7 g de ácido α -(2,6-2',6'-tetrametil-
difenil)acético obtenida en la fase B en suspensión en 60 ml
de benceno luego se añade bajo agitación a temperatura ambien-
te una solución de 6 g de cloruro de tionilo en 20 ml de ben-
15 ceno. Seguidamente se lleva la mezcla reaccional a reflujo
hasta el cese de liberación de ácido clorhídrico.

A continuación se evapora a vacío el exceso de clo-
ruro de tionilo y benceno. De este modo se aislan 7,1 g de
un residuo cristalino constituido por el cloruro de ácido
20 α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acético. Se utiliza sin otra
purificación para la etapa siguiente del procedimiento.

El cloruro de ácido bruto se disuelve en 25 ml de
éter. A continuación se añade a esta solución bajo agitación
y manteniendo la temperatura del medio a 0° una solución de
25 1,84 g de 3-terbutilamino-2-hidroxi-1-aminopropano en 100 ml

1 de éter y 1,4 g de trietilamina. Se deja entonces que alcance
la temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 12
horas. Al cabo de este tiempo, se añaden 60 ml de sosa 2 N
bajo agitación. Después de 30 minutos de contacto, se decan-
5 ta la fase etérea, se lava con agua, se seca, se filtra y se
destila a sequedad.

Se recogen 5,7 g de 3- \int (2,6-2',6'-tetrametildifenil)
acetamido \int 1-terbutilamino-2-hidroxiopropano. Se recristaliza
en una mezcla ciclohexano-benceno. El producto puro, obtenido
10 con un rendimiento del 41% con relación al ácido tetrametil-
difenilacético utilizado, funde a 163-164°C.

Los términos en que se ha redactado esta memoria de-
berán ser tomados en sentido amplio, no limitativo.

15

20

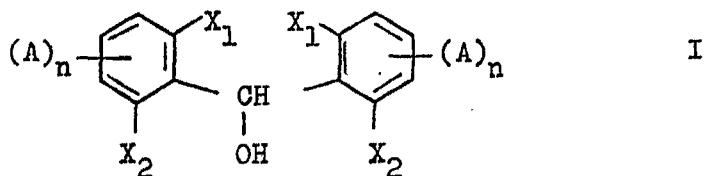
25

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de obtención de benzhidroles sustituidos de fórmula general I:

5

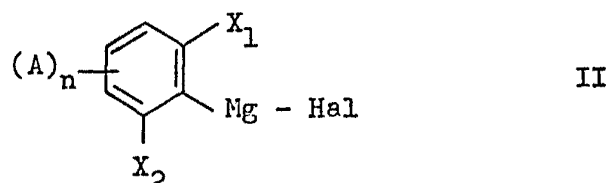


en donde X_1 y X_2 , iguales o diferentes, representan hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alcoxi inferior o un radical alcoiltio inferior,

A representa un átomo de flúor, un alcoilo inferior, un alcoxi inferior, un radical trifluormetilo o un radical trifluormetoxi, y

n es un número entero que varia de 0 a 3, caracterizado porque se condensa un halogenuro de arilmagnesio, de fórmula general II:

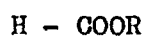
20



en donde los sustituyentes X_1 , X_2 , A y n tienen el significado dado anteriormente, y

Hal representa cloro, bromo o yodo, con un formiato de alcoilo inferior de fórmula general III:

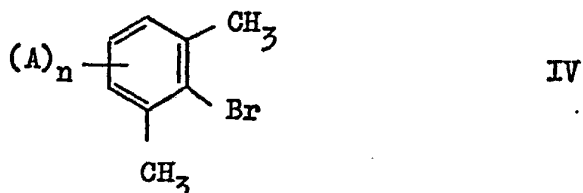
25



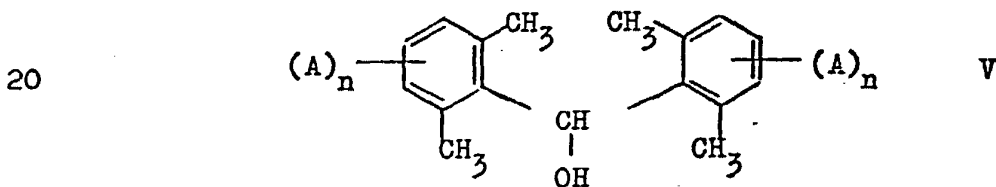
III

1 (en donde R es un radical alcoilo que tiene de 1 a
6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada)
para obtener el benzhidrol deseado de fórmula general I.

2. Un procedimiento de obtención de benzhidroles
5 sustituidos según la reivindicación 1, caracterizado porque
se forma la magnesia de 1-bromo-2,6-dimetilbenceno que res-
ponde a la fórmula general IV:



en donde los sustituyentes A y n tienen los signi-
ficados dados anteriormente,
en un éter alifático lineal o un éter cíclico o en una mez-
15 cla de estos disolventes,
y se condensa el bromuro de xililmagnesio así formado con el
formiato de etilo para obtener un tetrametilbenzhidrol de
fórmula general V:



en donde los sustituyentes A y n tienen los signi-
ficados anteriores.

25 3. Un procedimiento de obtención de benzhidroles
sustituidos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado

porque :

- el derivado de magnesio está formado en un disolvente oxigenado;
- el derivado de magnesio es preferentemente un cloruro o un bromuro;
- el formiato de alcoilo inferior de fórmula general III es preferentemente el formiato de metilo o el formiato de etilo;
- la condensación entre el magnesio y el formiato de alcoilo inferior se realiza en el medio de formación de magnésico;
- la condensación se realiza a una temperatura comprendida entre 30 y 100 ° y durante una duración comprendida entre una y seis horas;
- la condensación se realiza utilizando por lo menos dos moles de magnésico por un mol de formiato de alcoilo inferior.

4. "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDROLES SUSTITUIDOS".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 11 de Enero de 1.977

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,
SOCIETE FRANCAISE DE
RECHERCHE MEDICALE

Victor Gil Vega

