

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	455487	10	A1
12	FECHA DE PRESENTACION		31 EN 1974		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
52829/74	6.12.74	INGLATERRA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C-A61K	443.237
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES FLUORADOS		
71 SOLICITANTE (S)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
DAVID BRYAN HAYDOCK., THOMAS PATRICK CUNNINGHAM MULHOLLAND., JEFFREY MEYRICK THORP		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		

PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH.27488-B-SPAIN

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
ESTERES FLUORADOS.

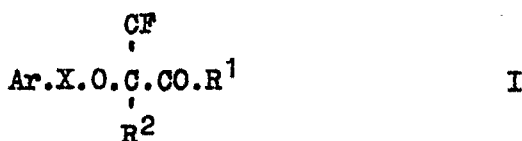
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
entidad británica, residente en Imperial
Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1.,
Inglaterra.

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar compuestos fluorados y en particular a compuestos fluorados que tienen una influencia deseable en por lo menos uno de los factores vinculados en la enfermedad aterosclerótica.

Además, algunos de los compuestos fluorados muestran propiedades antiartríticas.

Conforme al invento se proporciona un compuesto fluorado de la fórmula

5



10

15

20

25

en donde Ar es un radical fenilo o naftilo que puede opcionalmente llevar como sustituyente un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo o fenoxilo que puede llevar como sustituyente un átomo de halógeno o uno de los radicales alquilo o alcoxi-
lo con 1 a 4 átomos de carbono; X es un grupo de la fórmula -O.CH₂- ó -CH₂- así como una ligadura directa entre el grupo Ar y el átomo de oxígeno adyacente; R¹ es un radical hidroxi-
lo, amino o dimetilamino, o un radical alcoxilo con 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido por un radical carbamoilo o un radical N,N-dialquilcarbamoilo o dialquilami-
no en donde los radicales alquilo contienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un radical piridilo, un radical halofenoxilo o un grupo de la fórmula Ar.X.O.C(CF₃)R².CO.O-; y R² es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical fluorometilo; o, para un compuesto en donde R¹ es un radical hidroxilo, una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Se podrá observar que aquellos compuestos de la fórmula I en donde R² es distinto a un radical trifluorometilo contienen un átomo de carbono asimétrico y que consecuentemente, tales compuestos pueden ser aislados bajo una forma racémica y dos formas ópticamente activas. Este caso se re-

fiere a la forma racémica de los compuestos de la fórmula I en donde R^2 es distinto a un radical trifluorometilo y cualquier isómero óptico que muestra las propiedades útiles anteriores; siendo una cuestión de público conocimiento la manera de resolver la forma racémica y la manera de determinar las propiedades biológicas de los isómeros ópticos.

Un valor particularmente apropiado para un sustituyente que puede hallarse presente en los radicales Ar fenilo o naftilo es, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, uno de los radicales metilo o metoxilo o uno de los radicales fenilo o fenoxilo que pueden llevar un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o también un radical metilo o metoxilo. Los valores específicos para Ar son, por ejemplo, un radical fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenililo, 4-fenoxifenilo, 4-(4-clorofenil)fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 2-metil-1-naftilo, 6-cloro-2-naftilo o 6-metoxi-2-naftilo.

Un valor particularmente apropiado para R^1 cuando se trata de un radical alcoxilo con 1 a 6 átomos de carbono es, por ejemplo uno de los radicales metoxilo, etoxilo, propoxi o butoxi, y un valor particularmente apropiado para un sustituyente que puede hallarse presente en un radical alcoxilo cuando represente un valor para R^1 es, por ejemplo, un radical carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dietilamino, 3-piridilo o 4-clorofenoxilo. Los valores específicos para R^1 cuando se trata de un radical alcoxilo sustituido son, por ejemplo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propoxilo, 2-(dietilamino)etoxilo, 3-piridilmetoxilo o 2-(4-clorofenoxi-2-metilpropoxi, o el grupo $Ar.X.O.C(CH_3)R^2.CO.O.(CH_2)_3O-$, es decir, el grupo que forma un diéster con el 1,3-propanodiol.

Un valor particularmente apropiado para R^2 , cuando se trata de un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, por ejemplo, un radical metilo.

5 Las sales de adición básica particularmente apropiadas de un compuesto en donde R^1 es un radical hidroxilo son, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y metales alcali-
notérreos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio o
magnesio, las sales de aluminio, tales como la di-sal del hi-
dróxido de aluminio, o sales con bases orgánicas, tales como
10 nicotinato de etilo, 5-fluoronicotinato de etilo, alcohol ni-
cotinílico, nicotinato de 2-aminoetilo y nicotinato de 2-diethyl
aminoetilo.

Un grupo particular de compuestos de la fórmula 1
comprende aquellos compuestos en donde X es un grupo metileno
15 $(-CH_2-)$ y R^2 es un radical trifluorometilo. Los preferidos
entre estos compuestos son aquellos en donde Ar es un radical
fenilo que puede llevar un sustituyente constituido por un
átomo de halógeno o un radical halofenilo, o Ar es un radical
naftilo que puede llevar un sustituyente constituido por un
20 átomo de halógeno o uno de los radicales alquilo o alcóxilo
con 1 a 4 átomos de carbono.

Un segundo grupo particular de compuestos de la fórmula I
comprende a aquellos en donde X es una ligadura directa y R^2
25 es un radical trifluorometilo. Los preferidos entre
estos compuestos son aquellos en donde Ar es un radical fenilo
opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, uno de
los radicales alquilo o alcóxilo con 1 a 4 átomos de carbono,
o uno de los radicales fenilo, fenóxilo o halofenilo, así como
Ar puede ser un radical naftilo.

30 Un tercer grupo particular de compuestos de la fórmula

5 mula I comprende a aquellos compuestos en donde X es una ligadura directa y R² es un radical metilo. Los preferidos entre estos compuestos son aquellos en donde Ar es un radical fenilo que puede llevar un sustituyente elegido entre un átomo de halógeno, y uno de los radicales fenilo, fenoxilo o halofenilo.

10 Un cuarto grupo particular de compuestos de la fórmula I incluye a aquellos en donde X es un grupo metileno (-CH₂-) y R² es un radical metilo. Los preferidos entre estos compuestos son aquellos en donde Ar es un radical fenilo que puede estar sustituido por un átomo de halógeno o un radical halofenilo, o Ar es un radical naftilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o uno de los radicales alquilo o alcóxilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los compuestos particularmente preferidos de este grupo son aquellos en donde Ar es un radical fenilo sustituido por un radical halofenilo, por ejemplo un radical 4-clorofenilo, así como también Ar puede ser un radical naftilo que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro. En cada uno de los grupos anteriores, R¹ puede tener el significado anteriormente expresado, pero los valores preferidos para R¹ son uno de los radicales hidroxilo o amino o un radical alcóxilo con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo uno de los radicales metóxilo o etóxilo.

25 Los compuestos específicos de la fórmula I se mencionan en los ejemplos, y, entre éstos, los siguientes compuestos son los preferidos:

Acido 2-[4-(4-clorofenil)enciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico,

30 Acido 2-(4-cloro-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-

-metilpropiónico,

Acido 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico,

Acido 2-(1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico,

Acido 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico,

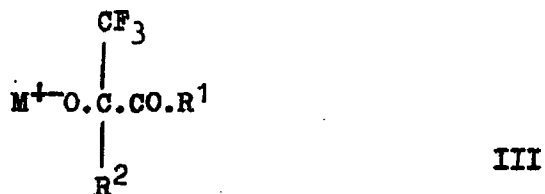
Acido 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico.

Según la presente invención, los compuestos de la fórmula I se obtienen mediante los siguientes procesos, en donde Ar, X, R¹ y R² tienen los significados expresados anteriormente:

a) Mediante reacción de un compuesto de la fórmula:



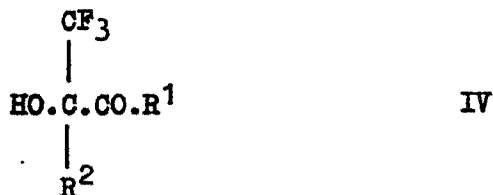
en donde X, cuando es distinto de una ligadura directa, Z es un átomo de halógeno o uno de los grupos alcano- o areno-sulfonilosí, por ejemplo un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi, y cuando X es una ligadura directa Z es uno de los radicales ariliodonio o 2-tieniliodonio, con una sal de la fórmula:



en donde M⁺ es un catión metálico, y un valor preferido para R¹ es uno de los radicales amino o dimetilamino, o un radical alcóxilo que puede estar sustituido de la manera anteriormen-

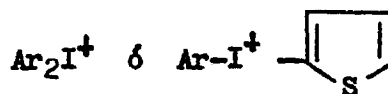
te indicada.

La sal de fórmula III puede preformarse partiendo de un compuesto hidroxílico de la fórmula IV y una base, lo cual resulta preferido, o puede estar formado por la reacción empleando el compuesto hidroxílico de la fórmula:



como material de partida y realizando dicha reacción en la presencia de una base. Un valor conveniente para M es un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, y una base conveniente es, por ejemplo, un hidruro de sodio o de potasio.

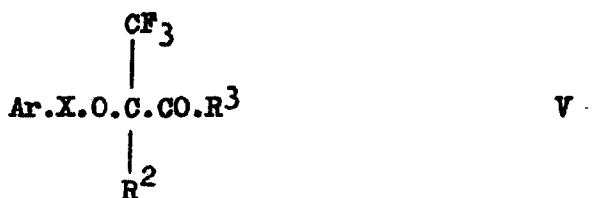
Cuando X es distinto a una ligadura directa, la reacción puede convenientemente realizarse a temperatura ambiente durante un período amplio de tiempo en un solvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, y cuando X es una ligadura directa, la reacción se realiza convenientemente calentando una sal del catión de la fórmula:



por ejemplo un cloruro, bromuro, acetato, sulfato ácido o trifluoroacetato, con una sal de metal alcalino de la fórmula III tanto en la ausencia de un solvente en un solvente inerte con alto punto de ebullición, por ejemplo xileno o tolueno, o inicialmente en la ausencia de un solvente y subsiguientemente en la presencia del mismo.

b) Para un compuesto de fórmula I en donde R¹ es un ra-

dical hidroxilo, se hidroliza un éster de la fórmula:



5 en donde R³ es un radical alcoxilo con 1 a 6 átomos de carbono.

10 La hidrólisis se realiza convenientemente, por ejemplo, mediante reacción del éster de la fórmula V con una base, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un solvente inerte, tal como el etanol o metanol opcionalmente mezclado con agua. R³ es preferentemente uno de los radicales metoxilo o etoxilo, y la hidrólisis se lleva convenientemente a cabo a la temperatura ambiente durante un período
15 comprendido entre 1,5 horas hasta 3 días. Un corto tiempo de hidrólisis, por ejemplo 2-5 horas, resulta efectivo en muchos casos, pero también puede emplearse con frecuencia un tiempo mayor.

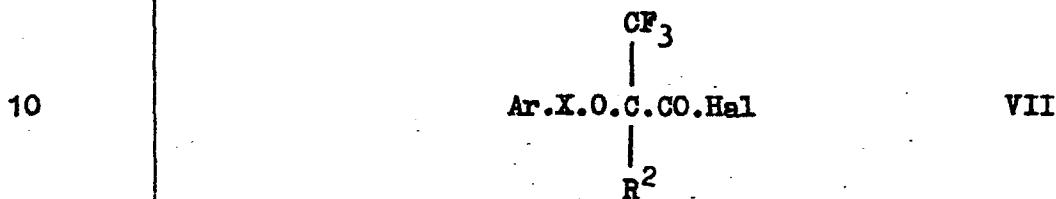
20 c) Para un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es un radical amino, se hidroliza un nitrilo de la fórmula:



25 La hidrólisis se lleva convenientemente a cabo, por ejemplo, mediante reacción del nitrilo de la fórmula VI con una base, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un solvente inerte, por ejemplo metanol o etanol que
30

puede estar mezclado con agua. La hidrólisis se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente durante un período de varios días, o durante un período más corto a temperaturas comprendidas entre 60° y 80°C.

5 d) Para un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es un radical amino o dimetilamino, se hace reaccionar amoníaco o dimetilamina con un haluro ácido de la fórmula:



en donde Hal significa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de bromo.

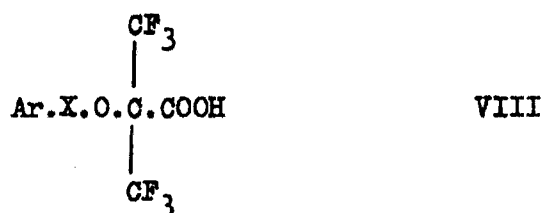
15 La reacción es convenientemente realizada haciendo reaccionar amoníaco acuoso o dimetilamina acuosa con el haluro ácido a temperatura ambiente, pero también pueden emplearse otros solventes y la mezcla de reacción ser calentada.

20 e) Para un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es un radical alcoxilo opcionalmente sustituido de la manera descrita más arriba, se esterifica al correspondiente ácido de la fórmula I en donde R¹ es un radical hidroxilo.

25 La esterificación puede convenientemente realizarse al correspondiente diazoalcano, particularmente cuando R¹ es un radical metoxilo; mediante reacción del ácido con el alcohol en la presencia de un catalizador de ácido; o haciendo reaccionar un haluro de ácido, especialmente un cloruro de ácido o un bromuro de ácido, así como también un anhídrido de ácido con el alcohol en la presencia de una base, tal como piri-
30 ridina, trietilamina o N,N-dimetilanilina.

f) Para un compuesto en donde R¹ es un radical dimetilamino y R² es hidrógeno, se calienta un compuesto de la fórmula:

5



con dimetilformamida e hidruro de sodio.

10

El calentamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura de 100°C durante 12 a 24 horas.

15

Cuando el isómero óptico de un compuesto de la fórmula I en donde R² es distinto al radical trifluorometilo, se desea, el correspondiente compuesto racémico puede ser resuelto o uno de los anteriores procesos realizado utilizando un material de partida ópticamente activo. Por ejemplo, un ácido de la fórmula I en donde R¹ es un radical hidroxilo puede resolverse mediante cristalización fraccionada de una sal formada con una base ópticamente activa, por ejemplo (+)- ó (-)-efedrina, desde un solvente tal como el tolueno. El ácido ópticamente activo puede ser entonces recuperado de la sal de la manera convencional y esterificado para proporcionar un éster ópticamente activo.

20

25

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos obtenidos mediante este invento son capaces de ejercer una influencia deseable sobre uno o más de los factores que concurren en la enfermedad aterosclerótica. Estos factores están constituidos por concentraciones elevadas de colesterol, ácidos grasos totales esterificados y fibrinógeno en el plasma sanguíneo, y los compuestos del invento son capaces de

30

5 disminuir la concentración de por lo menos uno de los miembros del grupo arriba mencionado de componentes del plasma sanguíneo en los animales de sangre caliente. Esta propiedad queda demostrada en los ensayos convencionales por el efecto de los
10 compuestos en disminuir la concentración del componente de plasma sanguíneo relevante en al menos 80 % respecto de los valores de control cuando se lo administra oralmente a las ratas durante un periodo comprendido entre 7 y 14 días, o por su actividad, o aquella del ácido correspondiente, in vitro, en el desplazamiento de la tiroxina desde la albúmina humana cuando se encuentra presente en una cantidad equimolar respecto a dicha albúmina. En este ensayo, un aumento en la cantidad de tiroxina sin ligar que sea similar a aquel producido por el ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropiónico es considerado como representando una actividad altamente eficiente. En
15 estos ensayos, no se han encontrado efectos tóxicos subyacentes en las dosis activas.

20 Cuando se utilizan para disminuir las concentraciones de los componentes del plasma sanguínea anteriormente mencionados, los compuestos pueden ser administrados en la dieta a concentraciones de 0,005 % hasta 0,2 %, o pueden ser administrados oralmente bajo la forma de una composición farmacéutica de manera que una dosis diaria comprendida entre 5 mg/kg hasta 200 mg/kg es recibida por el huésped. En el hombre esto es equivalente a una dosis entre 0,1 g hasta 2 g por día
25 proporcionado en dosis divididas.

30 Las propiedades antiartríticas de algunos de los compuestos de la fórmula I quedan demostradas por sus efectos en inhibir el incremento del espesor de un pie de rata que ha sido inyectado con bacilos muertos de tuberculosis, cuando se

lo administra durante 21 días, esencialmente de acuerdo con el ensayo convencional de Newbould (Brit. J. Pharmacol, 1963, 21, 127-136), y también su efecto en la inhibición del incremento de la concentración de la glicoproteína ácida α_1 en el suero sanguíneo de las ratas utilizadas en este ensayo. Los compuestos de la fórmula I en donde X es un grupo metileno (-CH₂-) o una ligadura directa, R² es uno de los radicales metilo o trifluorometilo y Ar es un radical fenilo sustituido en la posición 4 por un radical halofenilo, particularmente un radical 4-clorofenilo, o Ar es un radical naftilo sustituido por un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro, demuestran actividad sin efectos tóxicos subyacentes con dosis diaria de 50 mg/kg o inferior. El compuesto preferido es el ácido 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico o una sal del mismo.

Cuando se los utiliza para producir efectos antiartríticos en animales de sangre caliente, aquellos de los compuestos de fórmula I definidos inmediatamente arriba pueden ser administrados oralmente a una dosis diaria comprendida entre 1 y 100 mg/kg. En el hombre esto es equivalente a una dosis diaria total comprendida entre 25 y 1000 mg proporcionados, en caso necesario, según dosis divididas.

Los compuestos de este invento pueden ser administrados bajo la forma de composiciones farmacéuticas, las cuales pueden proveerse utilizando uno de estos compuestos fluorados bajo formas farmacéuticamente aceptables.

Mediante la expresión "forma farmacéuticamente aceptable" quiere significarse tanto una preparación farmacéutica en donde el compuesto se encuentra asociado con un diluyente farmacéuticamente aceptable, o una preparación farmacéutica,

por ejemplo una cápsula, en donde el compuesto se encuentra confinado en una forma de dosaje unitaria sin necesariamente estar asociado con un diluyente.

5 Las formas preferidas farmacéuticamente aceptables son aquellas adecuadas para la administración oral, por ejemplo tabletas, cápsulas, suspensiones o soluciones, que pueden ser obtenidas por medios convencionales, y si se lo desea utilizando diluyentes o excipientes convencionales. Las formas de dosaje deberán contener entre 50 mg hasta 500 mg del compuesto fluorado por unidad de dosis.

10 Las composiciones utilizables en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica pueden también contener otros agentes capaces de actuar de manera beneficiosa sobre la enfermedad o condiciones asociadas, por ejemplo alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, raubasina, vitamina E y una resina intercambiadora aniónica, por ejemplo, 15 colestiramina, colestipol o un derivado de dialquilaminoalquilo de un dextrano con enlaces cruzados, o una sal de calcio o magnesio, así como metformina y fenformina.

20 Las composiciones utilizables en el tratamiento de la artritis pueden también contener otros agentes que tengan actividad antiinflamatoria o analgésica, por ejemplo, aspirina, paracetamol, codeína, cloroquina, fenilbutazona, D-penicilamina, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno, o un esteroide antiinflamatorio, por ejemplo prednisolona, 25 o un agente uricosúrico, por ejemplo probenecida.

El invento queda ilustrado pero no limitado, por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

30 Se agregan 12,0 g de etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluo-

ro-2-trifluorometilpropionato por gotas y a temperatura ambiente, a una mezcla agitada de 2,4 g de una dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite y 100 ml de dimetilformamida. La mezcla es agitada durante 4 horas, se agregan 8,4 g de cloruro de 4-clorobencilo, y se continúa con la agitación durante 6 días. La mezcla es filtrada y el filtrado se lo evapora al vacío. El residuo es destilado fraccionadamente a 0,1 mm de presión, se recogen 9,9 g de la fracción con punto de ebullición 78-80°C, p.f. 32-33°C, la cual es cristalizada desde pentano para proporcionar etil 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.f. 33°C.

El etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato utilizado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una mezcla de 200 g de sal sódica de 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo y 500 ml de ácido sulfúrico concentrado se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla es destilada a temperatura ambiente y la fracción de 180 g que sublima y destila a 150-160°C es recogida. Consiste en ácido 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, con pureza suficiente para ser utilizado, pero que puede ser ulteriormente purificado mediante cristalización desde una mezcla de tolueno y petróleo con p.e. 60-80°C, formando cristales higroscópicos con p.f. 76-82°C.

Se calienta bajo reflujo durante 75 horas una mezcla de 106 g del anterior ácido carboxílico y 100 ml de etanol anhidro y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, se enfría y se vierte en una mezcla de agua y hielo en un volumen de 1,5 litros. La fase orgánica oleosa es separada, la fase

acuosa se extrae con éter de petróleo p.e. 40-60°C y el aceite y extracto combinado se seca por filtración a través de un papel separador de fase y luego se lo evapora. El residuo es destilado fraccionadamente a presión ambiente. Luego de un descarte inicial, se recoge el etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato (72,2 g) con p.e. 119-121°C.

Ejemplo 2

Una mezcla de 3,65 g de etil 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, 100 ml de hidróxido de sodio acuoso N y 50 ml de etanol, se agita a temperatura ambiente durante 2 días y luego es evaporada al vacío. Se agrega agua y la mezcla se lava con éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado y extraída con éter. El extracto es secado con sulfato de sodio, evaporado, y el residuo se cristaliza desde éter de petróleo (p.e. 40-60°C) para rendir 1,42 g de ácido 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico. p.f. 98-99°C.

Ejemplo 3

Una mezcla de 20 g de 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo, 25 g de hidróxido de potasio, 250 ml de etanol y 250 ml de agua, se calienta bajo reflujo durante 15 minutos. La mayor parte del etanol es evaporada al vacío, y el residuo se enfría hasta que solidifica el aceite precipitado. El sólido es filtrado y re-cristalizado desde una mezcla de éter y éter de petróleo con p.e. 40-60°C, sobre carbón, para rendir 13,9 g de 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionamida, p.f. 94-95°C.

El 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo utilizado como material de partida, puede

obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 43 g de sal sódica de 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo, 25,6 g de cloruro de 4-clorobencilo y 200 ml de dimetilformamida, se agita a temperatura ambiente durante 5 días, luego se evapora al vacío. Se agrega agua al residuo y la mezcla es extraída con 1,2,2-tricloro-1,1,2-trifluoroetano. El extracto es secado con sulfato de sodio y evaporado. El residuo se destila para rendir 41,0 g de 2-(4-clorobenciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo, p.e. 54-64°C a presión de 1 mm.

Ejemplo 4

Se agrega por gotas y bajo nitrógeno a 0°C durante 30 minutos 54,6 g de etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato a una mezcla agitada de 9,6 g de hidróxido de sodio en dispersión oleosa al 60 % y de la cual se ha lavado el aceite con éter de petróleo liviano, y 500 ml de dimetilformamida. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agrega de golpe 43,1 g de cloruro de 4-(4-clorofenil)bencilo. La solución resultante se agita bajo nitrógeno durante 120 horas a 30-35°C, luego se evapora al vacío. El residuo es mezclado con agua y la mezcla es extraída con éter. El extracto etérico es lavado con agua, secado con sulfato de sodio y evaporado. El residuo es digerido con éter de petróleo, p.e. 40-60°C, el material insoluble es filtrado y el filtrado se lo trata con carbón, se lo filtra nuevamente y se lo concentra y enfría. Se recogen grupos de cristales que pesan 42,3 g en total y funden a temperaturas del orden de 57-62,5°C y luego se los recristaliza para rendir 39,9 g de etil 2-[4-(4-clorofenil)-benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.e. 62-62,5°C.

Se repite el proceso general anteriormente descrito, pero reemplazando al cloruro de 4-(4-clorofenil)-bencilo mediante cantidades equivalentes molares de:

- a) 1-clorometilnaftaleno
- 5 b) 1-clorometil-4-cloronaftaleno
- c) 2-clorometilnaftaleno
- d) 1-clorometil-2-metilnaftaleno
- e) 2-clorometil-6-cloronaftaleno

para rendir (a) etil 2-(1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, (b) etil 2-(4-cloro-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato y (c) etil 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato respectivamente bajo la forma de aceites, y (d) etil 2-(2-metil-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, 50 g, con p.f. 53-54,5°C y (3) etil 2-(6-cloro-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.f. 64-65°C, luego de cromatografía en éter de petróleo, p.e. 40-60°C en una columna de alúmina grado neutro I utilizando una mezcla de éter de petróleo, p.e. 40-60°C y éter en relación 19:2 como eluyente, y luego recristalización desde éter de petróleo, p.e. 40-60°C.

El 2-clorometil-6-cloronaftaleno utilizado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Se agregan 924 ml de una solución acuosa 1,9N de hipoclorito de sodio por gotas y a 50-60°C, a una suspensión agitada de 53,2 g de 2-acetil-6-cloronaftaleno en 420 ml de etanol durante 1 hora. Se continúa con la agitación durante 1 hora. La mezcla es enfriada y tratada por gotas a 38°C, con solución de sulfito ácido de sodio acuoso al 40 % en una cantidad de aproximadamente 50 ml, hasta que no queda hipo-

clorito sin reaccionar, y luego se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a temperatura inferior a los 25°C. Precipitan 42 g de ácido 6-cloro-2-naftoico, p.f. 279-286°C y se lo recoge, pudiendo ser ulteriormente purificado mediante recristalización desde tolueno para proporcionar un material con p.f. 286-287°C.

Una suspensión de 41,2 g de ácido 6-cloro-2-naftoico en una mezcla de etanol (500 ml) y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado, es calentada bajo reflujo durante 3 horas, almacenada a temperatura ambiente durante 3 días, luego calentada hasta obtenerse una solución. Se agregan 2 litros de agua y 1 litro de éter. La capa etérica es separada y lavada primeramente con agua, luego con hidróxido de sodio acuoso N, después agua, y secada con sulfato de magnesio, evaporándose para rendir 38,8 g de metil 6-cloro-2-naftoato, p.f. 97-98°C, que puede ser ulteriormente purificado con recristalización desde éter de petróleo con p.e. 40-60°C, para proporcionar un material con p.f. 100-101°C.

Una solución de 111 g de metil 6-cloro-2-naftoato en 2,5 litros de éter se agrega por gotas a una temperatura inferior a 25°C y bajo nitrógeno, a una mezcla agitada de 250 ml de éter y 250 ml de una solución al 70 % de dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio en benceno durante 1 hora. La mezcla es agitada durante 30 minutos más y se agregan cuidadosamente 350 ml de ácido clorhídrico 2N. La solución es decantada desde el sólido sin disolver, y se agrega ácido clorhídrico concentrado al sólido hasta que se disuelve. Las dos soluciones así obtenidas, se combinan, se agrega un litro de éter y un litro de una mezcla de hielo y agua. La capa etérica es separada y la fase acuosa extraída con

éter. Las soluciones etéricas se combinan, lavan con agua, secan y evaporan para rendir 95 g de 6-cloro-2-hidroximetilnaftaleno que puede ser ulteriormente purificado por cristalización desde tolueno para proporcionar un material con p.f. 134-137°C.

5

Se agregan 99,4 g de cloruro de tionilo por gotas a 0°C y durante una hora a una suspensión agitada de 96,3 g de 6-cloro-2-hidroximetilnaftaleno en una mezcla de 59,0 g de piridina y 2 litros de cloroformo. La mezcla es agitada durante 1 hora a 20°C, luego se la trata por gotas con 60 ml de metanol y se la almacena durante 18 horas. La solución es lavada con agua, ácido clorhídrico 3N, nuevamente agua, se la seca con sulfato de magnesio y evapora. El residuo es cristalizado desde éter de petróleo con p.e. 80-100°C para rendir 101 g de 2-clorometil-6-cloronaftaleno, p.f. 107-110°C, que se eleva a 110-111°C mediante cristalización ulterior.

10

15

Ejemplo 5

Una mezcla de 3,3 g de etil 2-[4-(4-clorofenil)benziloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, 15 ml de hidróxido de sodio acuoso N y 80 ml de etanol, se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se evapora al vacío. Una suspensión acuosa del sólido residual se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El sólido es filtrado, lavado con agua, secado y cristalizado desde ciclohexano para rendir 2,5 g de ácido 2-[4-(4-clorofenil)benziloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 130-133°C.

20

25

Ejemplo 6

Los ésteres a), b) y c) obtenidos bajo la forma de aceites en la segunda parte del ejemplo 4, se hidrolizan me-

30

diante agitación de 40 g de éster con una solución de 6,0 g de hidróxido de potasio en 300 ml de metanol y 30 ml de agua a temperatura ambiente durante 17-22 horas. La solución es evaporada al vacío, el residuo mezclado con agua, y la mezcla lavada con éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado, y la emulsión resultante es extraída con éter. El extracto es lavado con agua, secado con sulfato de sodio y evaporado. El residuo es cristalizado desde éter de petróleo con p.e. 40-60°C para proporcionar los siguientes ácidos:

ácido 2-(1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 101°C (14,3 g).

ácido 2-(4-cloro-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 118-121°C ó 105-106°C (dimórfico) (20 gramos).

ácido 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 109-112°C (15 g).

Los ésteres d) y e) obtenidos en la segunda parte del ejemplo 4 son hidrolizados de la misma manera pero la reacción se continúa durante solamente 1,5 horas para proporcionar ácido 2-(2-metil-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 110°C con descomposición, y ácido 2-(6-cloro-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 133-134,5°C, respectivamente.

Ejemplo 7

Una solución de 4,3 g de la sal sódica de 2-hidroxí-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo y 4,7 g de cloruro de 4-(4-clorofenil)-bencilo en 25 ml de dimetilformamida, es agitada a temperatura ambiente durante diez días, luego diluida con agua. Durante esta reacción, se forma

2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)benciloxi $\sqrt{3,3,3}$ -trifluoro-2-trifluorometilpropionitrilo y es subsiguientemente hidrolizado a la correspondiente amida. La mezcla es extraída con 1,2,2-tricloro-1,1,2-trifluoroetano, y el extracto es secado con sulfato de sodio, y luego evaporado. El residuo es cristalizado desde ciclohexano para proporcionar 1,6 g de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)benciloxi $\sqrt{3,3,3}$ -trifluoro-2-trifluorometilpropionamida, p.f. 123-124°C.

Ejemplo 8

Una suspensión agitada de 750 mg de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)-benciloxi $\sqrt{3,3,3}$ -trifluoro-2-trifluorometilpropiónico en 10 ml de agua se trata por gotas a temperatura ambiente con 4,50 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 0,4N. La mezcla resultante se calienta brevemente hasta 35°C, se enfría y filtra. El filtrado es lavado con éter, refiltrado y luego evaporado al vacío. El residuo sólido es secado al vacío a 100°C durante 12 horas rindiendo 0,74 g de sesquihidrato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)-benciloxi $\sqrt{3,3,3}$ -trifluoro-2-trifluorometilpropionato de sodio bajo la forma de un sólido que no funde a temperatura inferior a 300°C.

Ejemplo 9

Una solución de 290 mg de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)benciloxi $\sqrt{3,3,3}$ -trifluoro-2-trifluorometilpropiónico y 106 mg de nicotinato de etilo en 10 ml de éter se almacena a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se evapora. El sólido residual es disuelto en un pequeño volumen de cloruro de metileno, y la solución diluida con éter para rendir 301 mg de sal de nicotinato de etilo del ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)benciloxi $\sqrt{3,3,3}$ -trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 90-92°C.

Ejemplo 10

Una solución de 1,2 g de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-
benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico en 20
ml de éter, se trata a 0°C con un exceso de una solución eté-
rica de diazometano. La solución es evaporada y el residuo
se recristaliza desde éter de petróleo con p.e. 40-60°C, para
rendir 1,1 g de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluo-
ro-2-trifluorometilpropionato de metilo, p.f. 61,5-62,5°C.

Ejemplo 11

Una solución acuosa helada conteniendo 10 ml de am-
oniaco con densidad 0,88 se agrega a 0,68 g de 2-[4-(4-cloro-
fenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropinil
cloruro. El producto sólido es filtrado, y cristalizado des-
de ciclohexano para rendir 0,58 g de 2-[4-(4-clorofenil)ben-
cilloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionamida, p.f.
123-124°C.

El cloruro de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,
3-trifluoro-2-trifluorometilpropionilo utilizado como mate-
rial de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una mezcla de 3,0 g de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-
benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, 3,0
ml de cloruro de tionilo, 0,16 g de dimetilformamida y 10 ml
de benceno se calienta bajo reflujo hasta que la solución se
vuelve turbia, o sea aproximadamente a los 10 minutos. La
mezcla es evaporada al vacío, se agregan 10 ml de benceno y
se repite la evaporación. Se agrega éter de petróleo en una
cantidad de 10 ml y con p.e. 40-60°C al residuo, y la solu-
ción es separada de los aceites insolubles y evaporada para
rendir 3,07 g de cloruro de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-
3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionilo, p.f. 30-35°C.

Ejemplo 12

Una mezcla de 814 mg de 2-dietilaminoetanol y 10 ml de piridina se agrega a 0°C a 3,07 g de 2-[4-(4-clorofenil)-benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionil cloruro. La mezcla es agitada a temperatura ambiente hasta que el cloruro ácido se disuelve y la solución es almacenada a 0°C durante 2 días. La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora. El residuo es triturado con éter y combinado con el sólido previamente filtrado. Los sólidos combinados son cristalizados desde éter-dioxano para rendir 2,2 g de 2-dietilaminoetil-2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato hidrocioruro, p.f. 139-140°C (descomposición).

Se repite el anterior proceso utilizando 3-hidroximetilpiridina en vez de 2-dietilaminoetanol para proporcionar 2,1 g de 3-piridilmetil 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, hidrocioruro, p.f. 143-145°C (descomposición).

Ejemplo 13

Una solución de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionil cloruro (3,10 g) en 10 ml de tetrahidrofurano se agrega por gotas y a 0°C, a una mezcla agitada de 885 mg de 4-hidroxi-N,N-dimetilbutíramida, 773 mg de trietilamina y 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 4 horas con agitación, y luego durante 2 días sin agitación, se filtra. El filtrado es evaporado y el residuo disuelto en éter. La solución es lavada con agua, hidróxido de sodio acuoso 0,4N, ácido clorhídrico N y nuevamente agua, se seca y se evapora hasta un jarabe (3,3 g). Este jarabe se disuelve en 10 ml de

tolueno y se aplica a una columna de gel de sílice (90 g). La columna es lavada con tolueno (700 ml) y luego eluida con 900 ml de éter. El éter es evaporado y el residuo se recristaliza desde éter y éter de petróleo con p.e. 40-60°C, para rendir 2,1 g de 3-dimetilcarbamoilpropil 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoruro-2-trifluorometilpropionato, p.f. 54-55°C.

Ejemplo 14

Se agregan 567 mg de N,N-dimetilanilina en 5 ml de tetrahydrofurano, y a 10°C a una mezcla agitada de 2,06 g de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoruro-2-trifluorometilpropionil cloruro, 178 mg de 1,3-propanodiol y 10 ml de tetrahydrofurano. La solución resultante se calienta bajo reflujo durante 2,5 horas y luego se evapora al vacío. El residuo es mezclado con éter y agua, y la fase etérica es separada, lavada con agua, ácido clorhídrico 2N, hidróxido de sodio acuoso 0,5N y nuevamente agua, se la seca y evapora. El residuo es triturado con éter de petróleo, p.e. 30-40°C y el sólido se recristaliza dos veces desde éter de petróleo, p.e. 60-80°C, para dar 0,72 g de trimetileno bis 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoruro-2-trifluorometilpropionato, p.f. 93-94°C.

Ejemplo 15

Una solución de 3,16 g de cloruro de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoruro-2-trifluorometilpropionilo en 10 ml de 1,2-dicloroetano se agrega, por gotas y a temperatura inferior a 10°C, a una mezcla agitada de 1,4 g de 2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanol, 4,0 ml de piridina y 10 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se mezcla con hielo/agua y clq

roformo. La fase orgánica es separada y lavada con ácido clorhídrico 3N y agua. Se agregan 5 ml de hidróxido de potasio acuoso 0,4N y hielo, la mezcla es agitada y luego se agrega suficiente agua como para ocasionar la separación de la emulsión resultante en dos capas. La capa orgánica es lavada con agua, secada y evaporada. El aceite residual (3,6 g) es cromatografiado en éter de petróleo, p.e. 60-80°C en una columna de gel de sílice que contiene 45 gramos del mismo. La columna es lavada en porciones con 2 litros del solvente hasta que no eluye más material, y luego con una mezcla 10:2 y 200 ml de éter de petróleo y éter. Este eluato es evaporado para rendir 2,6 g de 2-(4-clorofeniloxy)-2-metilpropilpropil 2-[4-(4-clorofenil)benciloxy]-3,3,3-trifluoruro-2-trifluorometilpropionato, bajo la forma de un jarabe.

15 Ejemplo 16

Una mezcla de 17,2 g de (+)-metil 2-hidroxi-2-trifluorometilpropionato y 20 ml de dimetilformamida, se agrega por gotas y a 0°C a una suspensión agitada de 4,2 g de hidruro de sodio, proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con éter de petróleo, en 200 ml de dimetilformamida. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregan 19,0 g de cloruro de 4-(4-clorofenil)bencilo. Se continúa con la agitación durante 4 días, y luego la mezcla es filtrada. El filtrado es evaporado al vacío; se agrega agua, y la mezcla resultante se extrae con éter. El extracto es secado con sulfato de sodio y evaporado. El residuo es cristalizado repetidamente desde metanol y desde ciclohexano para rendir 26,4 g de una fracción impura (A) y 3,1 g de prismas de (+)-metil 2-[4-(4-clorofenil)benciloxy]-3,3,3-trifluoruro-2-metilpro-

pionato, p.f. 83-85°C.

Se repite el proceso general anterior excepto que el cloruro de 4-(4-clorofenil)bencilo es reemplazado por una cantidad equivalente molar de 1-clorometil-4-cloronaftaleno, 2-clorometil-6-cloronaftaleno, 2-clorometilnaftaleno, o 1-clorometilnaftaleno, para proporcionar, respectivamente, (\pm)-metil 2-(4-cloro-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoruro-2-metilpropionato bajo la forma de un aceite (18 g), (\pm)-metil-2-(6-cloro-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoruro-2-metilpropionato, p.f. 105-106°C, (\pm)-metil 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, bajo la forma de un sólido, o (\pm)-metil 2-(1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoruro-2-metilpropionato bajo la forma de un aceite.

Ejemplo 17

Una mezcla de la fracción éster impura del ejemplo anterior (fracción A) de (\pm)-metil 2-[4-(4-clorofenil)-benciloxi]-3,3,3-trifluoruro-2-metilpropionato (15,7 g), 3,0 g de hidróxido de potasio, 300 ml de metanol y 30 ml de agua, se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión es filtrada y el filtrado se evapora. El residuo es mezclado con agua, y la mezcla es lavada con éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado y luego extraída con éter. El extracto es secado con sulfato de sodio y evaporado. El residuo es cristalizado desde ciclohexano y desde una mezcla de tolueno y éter de petróleo p.e. 60-80°C, para rendir 5,7 g de ácido (\pm)-2-[4-(4-clorofenil)-benciloxi]-3,3,3-trifluoruro-2-metilpropiónico, p.f. 135-136°C. Se repite el anterior proceso con el (\pm)-metil 2-(4-cloro-1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoruro-2-metilpropionato obtenido bajo la forma de un aceite en el ejemplo 16, para rendir 11,1 g

de ácido (\pm)-2-(4-cloro-1-naftilmetoxi-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f. 120-121°C.

Se repite el anterior proceso con (\pm)-metil 2-(6-cloro-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, (\pm)-
5 -metil 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato
ó (\pm)-metil 2-(1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropio-
nato, con la excepción de que la reacción se realiza durante
4,5, 2 y 2,5 horas respectivamente para proporcionar ácido
10 (\pm)-2-(6-cloro-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropió-
nico, p.f. 150-153°C (desde toluenociclohexano, ácido (\pm)-2-
-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f.
116-118°C (desde ciclohexano) o ácido (\pm)-2-(1-naftilmetoxi)-
-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f. 82-84°C (desde éter
de petróleo con p.e. 60-80°C), respectivamente.

15 Ejemplo 18

Una solución de 5,7 g de ácido (\pm)-2-(2-naftilme-
toxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico ó 4,0 g de ácido (\pm)-
2-(1-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico en 50 ml
de éter, se trata con un exceso de diazometano etérico a 0°C.
20 La solución es evaporada y el residuo recristalizado para pro-
porcionar, respectivamente, 3,2 g de (\pm)-metil 2-(2-naftilme-
toxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, p.f. 65-67°C (desde
éter de petróleo con p.e. 60-80°C), ó 4,1 g de (\pm)-metil 2-(1-
-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, p.f. 31-33
25 °C, (desde metanol).

Ejemplo 19

Una mezcla de 2,74 g de 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-
2-trifluorometilpropionato de etilo y 2 ml de dimetilformami-
da se agregan por gotas a 0°C y bajo nitrógeno, a una mezcla
30 agitada de 0,48 g de hidruro de sodio proveniente de una dis-

persión en aceite al 60 % de la cual se ha lavado el aceite con éter de petróleo, y 25 ml de dimetilformamida. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se agrega 2,30 g de cloruro de 4-[4-clorofenil]fenoximetilo. Se continúa la agitación durante 3 días a 26°C, y la mezcla se evapora al vacío. El residuo es mezclado con agua, y la mezcla extraída con éter. El extracto es lavado con agua, secado con sulfato de sodio y evaporado. El residuo es digerido con éter de petróleo en ebullición, p.e. 40-60°C, se filtra el material insoluble y el filtrado se hace pasar por una pequeña columna (2 x 1 cm) de alúmina neutra grado I, para eliminar el color. El material eluido es cristalizado desde éter de petróleo con p.e. 30-40°C, para rendir 30 g de etil 2-[4-(4-clorofenil)fenoximetoxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.f. 42-43°C. El cloruro de 4-[4-clorofenil]fenoximetilo utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

En un balón de 1 litro se coloca 25,5 g de 4-(4-clorofenil)fenol, 39,0 ml de hidróxido de sodio acuoso 4,0 N y 75 ml de agua. La mezcla se calienta a 90-100°C y se agregan 46,5 g de clorometilsulfonato de sodio. La mezcla se calienta rápidamente a 160-170°C (temperatura del baño) en tanto que se hace pasar una corriente de aire a través del balón. Cuando la mayoría del agua ha sido recogida la temperatura del baño se eleva y se mantiene a 220-225°C durante 90 minutos; luego la mezcla es enfriada. Las tortas sólidas obtenidas de dos experimentos idénticos se muelen con 200 ml de agua en un mortero. La suspensión resultante se trata a 80°C y se deja enfriar lentamente y luego se filtra. El producto es lavado con agua y secado para rendir 58,4 g de 4-(4-clorofenil)fenoxi-

ximetilsulfonato de sodio bajo la forma de un polvo color crema con pureza suficiente como para ser utilizado. Puede ser ulteriormente purificado mediante cristalización desde dimetilsulfóxido acuoso y obtenerse como un polvo microcristalino que no funde a 300°C.

Una mezcla de 9,6 g de la anterior sal en bruto y 12,5 g de pentacloruro de fósforo contenido en un recipiente con capacidad de 250 ml se agita continuamente por medio de una varilla de vidrio en tanto que la mezcla se calienta rápidamente a 80-85°C (temperatura de baño). Al cabo de unos pocos minutos a esta temperatura se produce una vigorosa reacción que prontamente se calma. Se continúa con el calentamiento a 80-85°C durante 30 segundos más, y luego la mezcla se enfría.

El producto combinado obtenido desde seis experimentos idénticos es mezclado con hielo y agua, y la mezcla extraída con éter. El extracto es lavado con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado, secado con sulfato de sodio y evaporado al vacío. El sólido residual es cristalizado desde éter de petróleo con p.e. 60-80°C, para rendir cloruro de 4-(4-clorofenil)fenoximetilo, p.f. 68-70°C en una cantidad de 29,5 g.

Ejemplo 20

Una mezcla de 502 mg de 2-[4-(4-clorofenil)fenoximetoxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo, 88 mg de hidróxido de potasio, 4 ml de metanol y 1 ml de agua, se agita a 20°C durante 22 horas, luego se evapora al vacío. El residuo es disuelto en agua, y la solución se acidifica con ácido clorhídrico 3N. El sólido que se separa es filtrado. La cristalización desde una mezcla de ciclohexano y éter de petróleo con p.e. 40-60°C proporciona 204 mg de ácido

2-[4-(4-clorofenil)fenoximetoxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, bajo la forma de prismas, p.f. 134-135°C.

Ejemplo 21

5 Se agregan 24,0 g de 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo por gotas a 0°C, a una suspensión agitada de 4,0 g de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual se ha lavado el aceite con éter de petróleo, en 200 ml de éter de petróleo con p.e. 40-60°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregan 38,6 g de cloruro de di-(4-clorofenil)iodonio. La mezcla es bien agitada y el solvente se evapora al vacío. El residuo sólido es agitado y calentado en un baño a 110°C, a cuya temperatura ocurre una vigorosa reacción, y luego durante 15 minutos más a 120°C, luego se enfría. Se agrega éter de petróleo con p.e. 40-60°C, se filtra el material insoluble y el filtrado es evaporado rindiendo 15 53,4 g de un aceite.

Un total de 75,6 g del aceite bruto obtenido desde dos experimentos es cromatografiado en una columna de gel de sílice (400 g) hecho en éter de petróleo con p.e. 40-60°C. La columna es eluida con porciones de solventes, siguiéndose el progreso por examen mediante espectro infrarrojo de los productos obtenidos por evaporación de los eluatos. La columna es lavada con 1500 ml del mismo solvente que eluye 4-cloriodobenceno. La elución es entonces continuada, utilizando una mezcla 19:1 de éter de petróleo con p.e. 40-60°C y éter. Los primeros 100 ml del eluato rinden un producto mezclado que se descarta. Continuando la elución con 700 ml del solvente mezcla se eluye entonces 30,6 g del producto, que 25 tiene un espectro infrarrojo máximo 1767 cm⁻¹, el cual es des- 30

tilado para rendir 23,1 g de 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo, p.e. 122-123^o a 23 mm.

Se repite el anterior proceso excepto que el cloruro de di-(4-clorofenil)iodonio es reemplazado por una cantidad equivalente molar de:

cloruro de difeniliodonio,

bromuro de di-(4-metoxifenil)iodonio,

cloruro de di-(4-fluorofenil)iodonio, o

bromuro y cloruro mezcla de di(1-naftil)iodonio.

En el caso del cloruro de difeniliodonio, el producto deseado es eluido desde una columna de sílice con una mezcla 2:1 de éter de petróleo y éter, necesitando una carga previa de 1,3 l y 750 ml de solvente para eluir el producto 2-fenoxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo, p.e. 102-104^o a 23 mm de presión (32,5 g desde 36,0 g de 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo).

En el caso del bromuro de di-(4-metoxifenil)iodonio, la reacción vigorosa ocurre a 170^oC y la mezcla es calentada a 180^oC durante 10 minutos. La columna de sílice es eluida con una mezcla 19:1 de éter de petróleo y éter de manera total, y luego de una primer descarga de 1250 ml, otra constituida por 1250 ml de solvente eluyen 2-(4-metoxifenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo, p.e. 141-142^oC a 12 mm de presión (5,3 g).

En el caso del cloruro de di-(4-fluorofenil)iodonio, la reacción vigorosa ocurre a 104^oC y la mezcla es calentada a 100-110^oC durante 1 hora. La columna de sílice es lavada con éter de petróleo p.e. 40-60^oC, luego mezclas de éter de petróleo y éter (49:1; 600 ml y 19:1; 300 ml), y el producto

es entonces eluido con 300 ml de una mezcla de relación 10:1 de éter de petróleo y éter para rendir 4,6 g de 2-(4-fluorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo, desde 12 g del éster de partida, p.e. 92-94°C a 12 mm de presión.

5

En el caso del bromuro y cloruro mezcla de di-(1-naftil)iodonio, la reacción vigorosa ocurre a 130°C y la mezcla se calienta a 140°C durante 1 hora. La columna de sílice es lavada con éter de petróleo p.e. 40-60°C, y el producto es eluido con una mezcla 19:1 de éter de petróleo y éter para proporcionar 8,5 g de 2-(1-naftiloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato de etilo, desde 12 g del éster de partida, p.e. 89-91°C a 0,1 mm de presión.

10

Ejemplo 22

Se agregan 12,0 g de etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato por gotas a 0°C, a una suspensión agitada de 2,0 g de hidruro de sodio proveniente de una emulsión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con xileno, en 200 ml de xileno. La mezcla es agitada a 0°C durante 1,5 horas y se agregan 18,7 g de di-(4-clorofenil)iodonio cloruro. La suspensión agitada se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas, se enfría y se filtra. El filtrado es evaporado al vacío y los 30,4 g del aceite residual se cromatografían en una columna de sílice (150 g) en éter de petróleo p.e. 40-60°C.

15

20

25

La elución con 750 ml del mismo solvente rinde 4-cloriodobenceno. La elución ulterior con 1000 ml del solvente y con una mezcla 19:1 de éter de petróleo y éter (1000 ml) eluye 14,5 g del producto oleoso, el cual es fraccionadamente destilado para rendir 11,7 g de etil 2-(4-clorofenoxi)-3,3,

30

3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.e. 122-123^oC a 20 mm de presión.

Ejemplo 23

5 Se agregan 12,0 g de etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato por gotas a 0^oC y bajo nitrógeno, a una mezcla agitada de 200 ml de tolueno y 2,0 g de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual se ha lavado el aceite con tolueno. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y
10 se agregan 20,0 g de trifluoroacetato de fenil-2-tieniliodonio. La mezcla es calentada bajo reflujo con agitación continuada durante 1 hora, luego se enfría y se filtra. El filtrado se evapora al vacío y los 22,2 g del aceite rojo residual resultante se destilan fraccionadamente a 24 mm de presión para rendir 9,4 g de etil 2-fenoxi-3,3,3-trifluoro-2-
15 trifluorometilpropionato, p.e. 103-105^oC.

Se repite el anterior proceso excepto que el trifluoroacetato de fenil-2-tieniliodonio es reemplazado por un
20 equivalente molar de cloruro de 4-bifenil-2-tieniliodonio y el aceite residual es cromatógrafado en gel de sílice, lavado con éter de petróleo p.e. 40-60^oC y en una cantidad de 1,5 l, luego en una mezcla 99:1 de éter de petróleo y éter en una cantidad de 500 ml y se lo eluye con una mezcla 50:1 (1,5 l) y 20:1 (1,5 litro) de éter de petróleo y éter. El eluato es
25 evaporado y el residuo se destila para rendir 16,5 g de etil 2-(4-bifenililoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, desde 15 g del material de partida, p.e. 115-116^oC a 0,1 mm de presión.

30 El cloruro de 4-bifenilil-tieniliodonio utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente ma-

nera:

Una mezcla de 21,9 g de tiofeno y 150 ml de anhídrido acético se agrega por gotas a -20°C a una mezcla agitada de 250 g de (diacetoxiodo)-4-bifenilo, 125 ml de anhídrido acético y 37,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla es agitada a -20°C durante 2 horas, a -10°C durante 2 horas y a 0°C durante 18 horas. La mezcla es evaporada al vacío a temperatura inferior a 40°C , y el residuo es lavado en secuencia con agua, éter y éter de petróleo. El sólido es cristalizado dos veces desde tolueno y suspendido en 500 ml de agua. Se agregan 750 ml de etanol hasta que el sólido se disuelve, y la solución es vertida en una solución de 15,0 g de cloruro de amonio y 50 ml de agua. El sólido precipitado es filtrado, lavado con agua, agitado con 500 ml de agua durante 2 horas a temperatura ambiente, luego filtrado y lavado con agua y éter, para rendir 35,1 g de cloruro de 4-bifenilil-2-tieniliodonio, p.f. $209-210^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 24

Se agregan 18,0 g de etil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, por gotas a 0°C y bajo nitrógeno, a una mezcla agitada de 300 ml de éter de petróleo p.e. $60-80^{\circ}\text{C}$ y 3,0 g de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con éter de petróleo. La mezcla es agitada durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se agrega 18,3 g de trifluoroacetato de 4-(4-clorofenil)fenil-2-tieniliodonio. La mezcla es agitada hasta que se encuentra bien mezclada, y luego se evapora al vacío. El residuo es calentado en un baño a 110°C y a cuya temperatura ocurre una vigorosa reacción. Cuando ésta se calma, se agregan 400 ml de tolueno y la mezcla agitada

se calienta bajo reflujo durante una hora, se enfría y se filtra. El filtrado es evaporado y el residuo constituido por 41,6 g se cromatografía en éter de petróleo p.e. 60-80°C en una columna de 400 g de gel de sílice. La columna es lavada en porciones con una mezcla 99:1 de éter de petróleo y éter y en una cantidad de 1,5 litros, luego se eluye con tres litros de la misma mezcla a 49:1. El eluato se evapora para rendir 23,8 g de un sólido que es cristalizado desde metanol para dar etil 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.f. 44-45°C.

10

El trifluoroacetato de 4-(4-clorofenil)fenil-2-tieniliodonio utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

15

Se agrega 13,0 ml de ácido peracético por gotas a una suspensión agitada de 12,6 g de 4-(4-clorofenil)iodobenceno en 25 ml de ácido acético a 30°C durante 1 hora. La mezcla se agita a 30°C durante 6 horas, y a temperatura ambiente durante 2 días, luego se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo es lavado con éter de petróleo y cristalizado desde cloroformo para rendir 10,7 g de 4-(4-clorofenil)-(diacetoxiiodo)-benceno, p.f. 147-150°C.

20

25

Una mezcla de 8,7 g de tiofeno y 60 ml de anhídrido acético se agrega a una suspensión agitada de 21,7 g de 4-(4-clorofenil)-diacetoxiiodo)benceno en una mezcla de 50 ml de anhídrido acético y 15 ml de ácido trifluoroacético a temperatura inferior a -10°C durante 1 hora. La mezcla se agita a -10°C durante 2 horas, a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se filtra. El filtrado se concentra a un pequeño volumen al vacío y se agrega éter. El sólido así formado es filtrado y cristalizado desde tolueno para rendir 13,7 g

30

de trifluoroacetato de 4-(4-clorofenil)-fenil-2-tieniliodo-
nio, p.f. 175-177°C.

Ejemplo 25

Una mezcla de 14,6 g de etil 2-(4-clorofenoxi)-3,3,
5 3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, 19,2 ml de hidróxido
de potasio acuoso 4,5 N y 35 ml de metanol, se agita a tempe-
ratura ambiente durante 2-1/4 horas. La solución resultante
se diluye con agua y lava con éter. La fase acuosa es acidi-
ficada con ácido clorhídrico concentrado, y extraída con éter.
10 El extracto es lavado con agua, secado con sulfato de sodio y
evaporado. El residuo es sublimado dos veces a 100°C y 0,3
mm de presión, y el sublimato se lava con éter de petróleo
p.e. 30-40°C para rendir 5,1 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)-3,
3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 81-83°C. El
15 ácido puede ser ulteriormente purificado mediante cristaliza-
ción (prismas) desde éter de petróleo p.e. 60-80°C, seguido
por sublimación, lo cual rinde un material con p.e. 82-83°C.

El proceso anterior se repite con la excepción de
que el etil 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorome-
20 tilpropionato es reemplazado por etil 2-fenoxi-3,3,3-trifluo-
ro-2-trifluorometilpropionato (13 g) y el residuo obtenido
por evaporación del extracto etérico es purificado por desti-
lación a 10⁻³ mm de presión, la cristalización desde éter de
petróleo p.e. 30-40°C a -65°C y redestilación, rinde 8 g de
25 ácido 2-fenoxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.
e. 68-70°C a 10⁻³ mm, p.f. 6-8°C.

Se repite el anterior proceso excepto que el etil
2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato
es reemplazado por etil 2-(4-fluorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-
30 trifluorometilpropionato (8,6 g), etil 2-(1-naftiloxi)-3,3,3-

trifluoro-2-trifluorometilpropionato (4,8 g), etil 2-(4-bifenililoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato (1,96 g) o etil 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato (3,35 g) y los 19,2 ml del hidróxido de potasio acuoso 4,5 N, son reemplazados por una cantidad equivalente (basada en la cantidad del éster de partida de hidróxido de potasio acuoso 5,2N. En el caso del etil 2-(1-naftiloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, la hidrólisis se continúa durante 4,5 horas. En cada caso la etapa de sublimación se omite, y el residuo luego de la evaporación del extracto etérico es cristalizado desde éter de petróleo p.e. 60-80°C, para rendir 1,5 g de ácido 2-(4-fluorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 77-78°C. 0,46 g de ácido 2-(1-naftiloxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 125-126°C; 1,15 g de ácido 2-(4-bifenililoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 137-138°C; 6 1,15 g de ácido 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, p.f. 159-160°C, respectivamente.

20 Ejemplo 26

Un exceso de una solución de diazometano en éter es agregado a una solución etérica de 0,25 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico a 0°C. La evaporación de la solución resultante rinde 0,25 g de metil 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato p.e. 140°C (temperatura de baño) a 30 mm de presión.

25 El proceso se repite utilizando como ácido, 0,10 g de ácido 2-fenoxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, para proporcionar 0,1 g de metil 2-fenoxi-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionato, p.e. 130°C (temperatura de baño) a

30

30 mm de presión.

Ejemplo 27

Un exceso de amoníaco acuoso helado con densidad = 0,88) se agrega a 151 mg de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionilo a 0°C, y los cristales que se separan se recogen y recrystalizan desde una mezcla de benceno y éter de petróleo p.e. 60-80°C para rendir 49 mg de 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionamida. p.f. 77-79°C.

El cloruro de ácido utilizado como material de partida se obtiene de la siguiente manera:

Una mezcla de 161 mg de ácido 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico, 200 mg de cloruro de tionilo, 20 mg de dimetilformamida y 2 ml de éter de petróleo p.e. 40-60°C, se calienta bajo reflujo durante 15 minutos y se evapora el solvente. Se agregan 5 ml de éter de petróleo y se repite la evaporación. El residuo es disuelto en éter de petróleo, la solución filtrada y evaporada para rendir 151 mg de 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropionil cloruro bajo la forma de un aceite.

Ejemplo 28

Se agregan 25,8 g de (+)-metil 2-hidroxi-2-trifluorometilpropionato por gotas a 0°C y bajo nitrógeno a una suspensión agitada de 6,0 g de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con tolueno, en 250 ml de tolueno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agregan 57,9 g de cloruro de di-(4-clorofenil)iodonio. La suspensión agitada es calentada bajo reflujo durante 1 hora, enfriada, y filtrada. El filtrado es evaporado al vacío y el aceite resi

dual con un total de 73,1 g se cromatografía en una columna de 370 g de gel de sílice en éter de petróleo p.e. 40-60°C. La columna es lavada en porciones con el solvente en una cantidad de 2,1 litros, y con una mezcla de éter de petróleo y éter en proporción 19:1 y en cantidad de 750 ml. Un lavado ulterior con 400 ml del solvente mezclado eluye 2 g del producto impuro, seguido luego de un lavado con 600 ml del solvente, por el producto en una cantidad de 22,0 g. La última fracción es destilada para rendir 15,3 g de (±)-metil 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, p.e. 117-120°C a 12 mm de presión.

Ejemplo 29

Una mezcla de 1,41 g de (±)-metil 2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, metanol (4,0 ml) y 2,3 ml de hidróxido de potasio acuoso 4,5 N, es agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución resultante es diluida con agua, lavada con éter, acidificada con ácido clorhídrico concentrado, y luego extraída con éter. El extracto es lavado con agua, secado con sulfato de sodio y evaporado hasta un residuo que cristaliza desde éter de petróleo p.e. 60-80°C para rendir 0,7 g de ácido (±)-2-(4-clorofenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f. 141-142°C.

Ejemplo 30

Se agregan 8,6 g de (±)-metil 2-hidroxi-2-trifluoro metilpropionato por gotas a 0°C y bajo nitrógeno, a una suspensión agitada de 2,0 g de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con tolueno, en 250 ml de tolueno. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregan 25,5 g de 4-(4-clorofenil)fenil-2-tieniliodonio trifluoro

acetato. La mezcla es agitada y calentada bajo reflujo durante una hora, luego enfriada y filtrada. El filtrado es evaporado y el residuo se digiere con éter. El éter es evaporado para proporcionar (+)-metil 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato bajo la forma de un sólido.

Ejemplo 31

Una mezcla de 20 g de (+)-metil 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, 120 ml de metanol y 13 ml de hidróxido de potasio acuoso 5,2 N, es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mayor parte del metanol es evaporada al vacío, y luego se agrega agua. La mezcla es lavada con éter de petróleo, se agrega ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa. La mezcla es extraída con éter y el extracto se seca con sulfato de sodio, se lo trata con carbón y luego se lo evapora. El residuo es cristalizado desde tolueno para rendir 8,3 g de ácido (+)-2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f. 198-199°C.

Ejemplo 32

Una solución de 3,0 g de ácido (+)-2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico en 100 ml de éter se trata con un exceso de diazometano etérico a 0°C. El solvente es evaporado y el residuo recristalizado desde metanol para proporcionar (+)-metil 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, p.f. 87-88°C.

Ejemplo 33

Se agregan 5 ml de amoníaco acuoso helado, con densidad = 0,91, a 401 mg de (+)-2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro, con agitación. El sólido

lido es filtrado, lavado con agua, secado y cristalizado desde una mezcla de benceno y éter de petróleo p.e. 60-80°C, para rendir 342 mg de (+)-2-[4-(4-clorofenil)-fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionamida, p.f. 141-142°C.

5 El cloruro de ácido utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Se calienta bajo reflujo durante una hora una solución de 414 mg de ácido (+)-2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, 1,0 g de cloruro de tionilo y 0,05 g de dimetilformamida en 10 ml de benceno. El solvente es evaporado al vacío y se agregan 10 ml de éter de petróleo p.e. 60-80°C y luego la mezcla es reevaporada. Se agregan 10 ml más de éter de petróleo y nuevamente la mezcla se re-evapora. El residuo se disuelve en éter de petróleo y la solución se filtra y evapora para rendir 401 mg de (+)-2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro.

10

15

Ejemplo 34

Una mezcla de 7,9 g de (+)-metil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropionato en 150 ml de tolueno, se agrega por gotas a 0°C y bajo nitrógeno, a una solución agitada de 200 ml y 2,0 g de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con tolueno. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante una hora, se agregan 25,5 g de 4-(4-clorofenil)-fenil-2-tieniliodonio trifluoroacetato, y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 1 hora con agitación continuada, luego se enfría y filtra desde la sal de iodonio sin reaccionar. El residuo obtenido por evaporación del filtrado se trata con éter, la mezcla es filtrada y el filtrado se evapora. El re-

20

25

30

siduo es triturado con tres porciones de 100 ml cada una de éter de petróleo y los extractos se ponen aparte. El residuo es extraído con éter y la solución se filtra. El filtrado se evapora y el residuo es recristalizado desde etanol. Los licores madres se evaporan y el residuo es cromatografiado en éter de petróleo p.e. 60-80°C en una columna de 150 g de gel de sílice. La columna es eluida en porciones, con una mezcla de éter de petróleo y éter 100:1 y en una cantidad de 1250 ml, y luego con una mezcla de 50:1 en una cantidad de 1300 ml y finalmente una mezcla 25:1 en una cantidad de 250 ml. La última fracción es evaporada y el residuo se combina con un sólido que se separa de los extractos de éter de petróleo iniciales. El material combinado es cristalizado desde metanol y desde éter de petróleo p.e. 80-100°C para rendir 1,8 g de (+)-metil 2-metil 2-[4-(4-clorofenil)fenoxi]-3,3,3-trifluoropropionato, p.f. 104-105°C.

El (+)-metil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropionato utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 7,8 g de ácido (+)-2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropiónico, 10 ml de metanol y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta bajo reflujo durante dos días. La solución enfriada es vertida en 100 ml de agua, la mezcla es saturada con sulfato de sodio y se la extrae tres veces con éter. El extracto es secado con sulfato de sodio y evaporado. El aceite residual en una cantidad de 8,6 g se destila fraccionadamente para rendir 3,9 g de (+)-metil 2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropionato, p.e. 60-64°C a 12 mm de presión, p.f. 50-53°C.

Ejemplo 35

Una solución de 2,06 g de ácido 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropiónico en 10 ml de dimetilformamida, se agrega por gotas a 0°C y bajo argón, a una suspensión agitada de 216 mg de hidruro de sodio proveniente de una dispersión al 60 % en aceite y de la cual el aceite ha sido lavado con éter de petróleo, en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla es calentada a 100°C durante 18 horas, enfriada y evaporada al vacío. El residuo es mezclado con agua y el sólido obtenido, en una cantidad de 1,8 g es lavado con agua y secado, luego cromatografiado en tolueno sobre una columna de 60 g de sílice. La columna es lavada con 900 ml de tolueno hasta que no eluye más material, y luego con éter. El éter es evaporado, y el sólido en cantidad de 0,4 g es cristalizado desde éter de petróleo para rendir 212 mg de (+)-N,N-dimetil-2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoropropionamida, p.f. 103-107°C.

Ejemplo 36

Una mezcla de 0,36 g de ácido (+)-2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, 1,0 ml de hidróxido de sodio acuoso N y 3,0 ml de agua, es agitada hasta que no se disuelve más ácido. La mezcla es filtrada, el filtrado es lavado con éter y evaporado al vacío. El residuo es cristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo p.e. 60-80°C para rendir 0,3 g de 2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato de (+)-sodio, p.f. 271-272°C con descomposición.

Ejemplo 37

Una solución de 1,3 g de (+)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro en 10 ml de éter, se

agrega a una mezcla de 10 ml de amoniaco con densidad = 0,9 y 100 ml de agua. La mezcla es agitada y el éter se evapora. El sólido es filtrado y cristalizado desde éter de petróleo p.e. 100-120°C para rendir 0,76 g de (±)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionamida, p.f. 111-112°C.

5

El (±)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro utilizado como material de partida, se obtiene de la siguiente manera:

Una solución de 6,0 g de ácido (±)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, 7,5 ml de cloruro de tionilo y 0,2 g de dimetilformamida en 50 ml de benceno, se calienta bajo reflujo durante 10 minutos. La mezcla es evaporada, se agregan 20 ml de benceno y se repite dos veces la evaporación. Se agregan 150 ml de éter de petróleo p.e. 40-60°C y carbón al residuo, y la solución se filtra y evapora para rendir 5,35 g de (±)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro, p.f. 39-43°C.

10

15

Ejemplo 38

Una solución de 3,0 g de (±)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro en 20 ml de éter, es agregada por gotas a temperatura ambiente, en una solución de 3,0 ml de 2-dietilaminoetanol en 100 ml de éter. La mezcla es almacenada durante 18 horas, filtrada, y el sólido se lava con éter. El filtrado y lavados se evaporan hasta formar un aceite en una cantidad de 3,5 g, el cual es disuelto en éter y pasado a través de una columna de gel de sílice hecha con éter. La columna es eluida con 200 ml de éter y el eluato evaporado para rendir 2,4 g de un aceite que es también pasado a través de una columna de 30 g de alúmina neutra Grado I. La elución con éter rinde 1,05 g de (±)-2-

20

25

30

-dietilaminoetil 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato bajo la forma de un aceite.

Ejemplo 39

5 Una solución de 4,3 g de (\pm)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro en 220 ml de benceno se agrega por gotas a temperatura inferior a 10°C, a una solución agitada de 1,20 g de 3-piridilmetanol y 1,10 g de piridina en 20 ml de benceno, y 5 ml de éter de petróleo, p.e. 40-60°C. La mezcla es agitada a 5°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego es filtrada y el filtrado es diluido con éter, lavado con agua, carbonato de sodio acuoso y luego agua, secado con sulfato de sodio y evaporado para proporcionar 4,1 g de un aceite. Este aceite es disuelto en una mezcla de acetato de etilo, etanol y trietilamina 200:1:1, y se cromatografía en una columna con 210 g de gel de sílice hecha en el mismo solvente. La columna es eluida en porciones con el solvente. Los primeros 350 ml eluyen una impureza (0,1 g). Los siguientes 420 ml del eluyente se evaporan para proporcionar 3,9 g de (\pm)-3-piridilmetil-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato bajo la forma de un jarabe.

10

15

20

Ejemplo 40

25 Una solución de 3,0 g de (\pm)-2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro en 70 ml de tetrahidrofurano se agrega por gotas a 0°C, a una solución agitada de 1,20 g de 4-hidroxi-N,N-dimetilbutiramida y 2,1 g de trietilamina en 35 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se almacena durante 2 días. El sólido es filtrado y lavado con éter, y el filtrado y los lavados se evaporan. El residuo es disuelto en éter y la solución es lavada con agua, hidróxido de sodio

30

acuoso 0,4 N, y agua, se lo seca con sulfato de magnesio y
evapora. El residuo es cristalizado desde una mezcla de éter
de petróleo p.e. 40-60°C y éter para proporcionar 1,3 g de
(±)-3-dimetilcarbamoilpropil 2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluo-
ro-2-metilpropionato, p.f. 42-43°C.

Ejemplo 41

Una solución de 0,90 g de N,N-dimetilanilina en
10 ml de tetrahidrofurano se agrega por gotas a una temperatu-
ra inferior a 5°C, a una solución agitada de 2,2 g de (±)-2-
-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionil cloruro y
0,25 g de 1,3-dihidroxipropano en 10 ml de tetrahidrofurano.
La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas
y luego se agregan 0,3 g de cloruro ácido y 0,12 g de N,N-di-
metilanilina. La mezcla se agita y calienta bajo reflujo du-
rante dos horas, y luego se evapora al vacío. El residuo es
particionado entre éter y agua, y la capa etérea se lava con
ácido clorhídrico 3N, agua, hidróxido de sodio acuoso 0,4 N
y agua, se la seca con sulfato de sodio y evapora. El aceite
residual en cantidad de 1,6 g se disuelve en éter y la solu-
ción se aplica a una columna de 20 g de gel de sílice. La co-
lumna es eluida con 10 ml de éter que se descarta y luego con
25 ml, y el eluato se evapora para rendir 0,60 g de (±)-trime-
tileno bis[2-(2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropio-
nato], bajo la forma de un jarabe.

Ejemplo 42

Una solución de 4,15 g de (-)efedrina en 100 ml de
éter se agrega a una solución de 9,00 g de ácido (±)-2-[4-
-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico
en 100 ml de éter. Al cabo de 18 horas la sal cristalina se
filtra y lava con éter. El filtrado y los lavados se retie-

nen (A). La sal cristalina en cantidad de 4,7 g p.f. 161-167°C, $(\alpha)_D^{25} -13^\circ$; c, 2-3 en metanol); así obtenida se cristaliza tres veces desde tolueno para proporcionar una sal (B), y los licores madres combinados (C). La sal (B) en cantidad de 2,5 g, p.f. 169-170°C, $(\alpha)_D^{25} -11^\circ$; c, 1,8 en metanol, es agitada durante dos minutos con 200 ml de éter y 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N. La capa etérea es separada y lavada con agua, secada con sulfato de sodio, y evaporada para proporcionar 1,3 g del ácido libre, p.f. 125-127°C, $(\alpha)_D^{25} +2,3^\circ$; c, 2,2 en metanol, que es recristalizado dos veces desde éter de petróleo p.e. 80-100°C para rendir 0,90 g de ácido (+)-2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico bajo la forma de prismas, p.f. 124-125°C, $(\alpha)_D^{25} +1,7^\circ$; c, 1,7 en metanol.

Los anteriores licores madre (A y C) se combinan y evaporan. Las sales residuales se convierten en el correspondiente ácido libre (4,4 g, $(\alpha)_D^{25} -0,4^\circ$; c, 1,9 en metanol), de la manera descrita para la sal (B). El ácido racémico en cantidad de 5,70 g se agrega (total 10,10 g) y este material en éter (100 ml) es tratado con una solución de 4,65 g de (+)-efedrina en 100 ml de éter. Al cabo de tres horas la sal separada se recoge y cristaliza tres veces desde tolueno para proporcionar 4,6 g de una sal p.f. 169-171°C, $(\alpha)_D^{25} +11^\circ$; c, 1,9 en metanol. Esta sal se convierte en el ácido libre en una cantidad de 3,1 g, p.f. 124-125°C, $(\alpha)_D^{25} -1,7^\circ$; c, 2,1 en metanol, de la manera descrita para la sal (B) y el ácido se cristaliza una vez desde ciclohexano y una vez desde éter de petróleo p.e. 80-100°C, para rendir 1,7 g de ácido (-)-2-[4-(4-clorofenil)benciloxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, bajo forma de prismas, p.f. 124-125°C, $(\alpha)_D^{25}$

-1,85°; c, 1,8 en metanol.

Ejemplo 43

Se repite el proceso del ejemplo 16, excepto que el cloruro de 4-(4-clorofenil)bencilo es reemplazado por una cantidad equivalente molar de 2-clorometil-6-metoxinaftaleno para proporcionar (+)-metil 2-(6-metoxi-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato bajo la forma de un aceite.

El 2-clorometil-6-metoxinaftaleno utilizado como material de partida se obtiene desde el 6-metoxi-2-nafteato de metilo por reacción con dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio para proporcionar 2-hidroximetil-6-metoxinaftaleno, p.f. 118-120°C, y la reacción con cloruro de tionilo rinde 2-cloro-metil-6-metoxinaftaleno, p.f. 63-65°C mediante el proceso general descrito en el ejemplo 4 para la preparación de 2-clorometil-6-cloronaftaleno.

Ejemplo 44

Se repite el proceso del ejemplo 17 utilizando (+)-metil 2-(6-metoxi-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, obtenido bajo la forma de un aceite en el ejemplo 43, como material de partida, con la excepción de que el hidróxido de potasio es reemplazado por el hidróxido de sodio acuoso 4,4N y la reacción se lleva a cabo durante 2,5 horas para rendir ácido (+)-2-(6-metoxi-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f. 117-119°C, desde éter de petróleo p.e. 60-80°C.

Ejemplo 45

Una solución de 1,0 g de ácido (+)-2-(6-metoxi-2-naftilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico en éter es tratada con diazometano mediante el proceso descrito en el ejemplo 18, para rendir 0,8 g de (+)-metil 2-(6-metoxi-2-naf

tilmetoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, p.f. 60-62°C, desde metanol a -50°C.

Ejemplo 46

5 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 30, con la excepción de que el 4-(4-clorofenil)fenil-2-tieniliodonio trifluoroacetato es reemplazado por una cantidad equivalente molar de 4-fenoxifenil-2-tieniliodonio cloruro. El producto es obtenido bajo la forma de un aceite que se disuelve en éter de petróleo p.e. 60-80°C, y se aplica a una columna con 500 g
10 de gel de sílice hecha en el mismo solvente. La columna se lava con 750 ml de éter de petróleo, 500 ml de una mezcla de éter de petróleo y éter 100:1, 2750 ml de la misma mezcla pero en proporción 50:1, y luego se eluye con una mezcla 10:1 de éter de petróleo y éter en cantidad de 1000 ml. El eluato
15 es evaporado y el residuo destilado para rendir 18,1 g de (+)-metil 2-(4-fenoxifenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, p.e. 154-160°C, a 0,05 mm de presión.

Ejemplo 47

20 Una mezcla de 10,2 g de (+)-metil 2-(4-fenoxifenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionato, obtenida como en el ejemplo 46, 50 ml de metanol y 7,0 ml de hidróxido de sodio acuoso 4,4 N, se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto de la hidrólisis es entonces aislado de la manera descrita en el ejemplo 31 para rendir 6,4 g de ácido (+)-2-
25 -(4-fenoxifenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico, p.f. 111-112°C, desde ciclohexano.

Ejemplo 48

30 Una solución de 6,4 g de ácido (+)-2-(4-fenoxifenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico en éter es tratada con un exceso de diazometano etérico a 0°C. La solución es eva-

porada y el residuo destilado para rendir 3,3 g de (+)-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanato, p.e. 187°C a 0,1 mm de presión.

EJEMPLO 49

5 Se mezcla intensamente 200 g de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)enciloxi-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico con 400 g de lactasa y 9 g de una solución acuosa de gelatina al 10% p/v. La mezcla es granulada y los gránulos se mezclan con 35 g de almidón de maíz; seguido de 6 g de estearato de
10 magnesio. La mezcla es luego comprimida para formar tabletas que contienen 50, 100 ó 250 mg del ingrediente activo.

El ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)enciloxi-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico puede ser reemplazado por una sal del mismo o cualquier compuesto de la fórmula I descrito en los ejemplos 1 a 48, que sea sólido a la temperatura ambiente.

Ejemplo 50

Se llenan cápsulas de gelatina blanda con metil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)enciloxi-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanato, conteniendo cada una 250 mg ó 500 mg del ingrediente activo.

Dicho ingrediente activo puede ser reemplazado por cualquier compuesto de la fórmula I descrito en los ejemplos 1 a 48 y, si se desea, el ingrediente activo puede incluir un diluyente.

Ejemplo 51

Se añade una mezcla de (+)-metil-2-hidroxi-trifluorometilpropanato (17,2 g) y dimetilformamida (20 ml), por goteo a 0°C, a una suspensión agitada de hidruro sódico /4,8 g de una dispersión al 50% p/p en aceite, de la cual se ha la-

vado el aceite con petroleo ligero (p.e. 40-60°C) en dimetilformamida (200 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añade cloruro de 4-fenilbenzilo (20,25 g). Se continua la agitación durante 4 días y después se añade la suspensión a agua (1 l.) y se extracta la mezcla resultante con eter. Se secan (Na_2SO_4) los extractos y se evaporan para proporcionar (+)-metil 2-(4-fenil)benziloxi/-3,3,3-trifluor-2-metilpropionato como un aceite (28,1 g), esencialmente puro por análisis por cromatografía de capa fina. (Placas de silice; eluyente: 5% metanol/cloroforma).

De modo similar, pero empezando por (+)-metil 2-hidroxi-2-trifluormetilpropionato (8,6 g) y cloruro de 4-clorobenzilo (805 g), se obtiene (+)-metil 2-(4-clorobenziloxi)-3,3,3-trifluor-2-metilpropionato como un aceite (8,0 g), p.e. 92-98°C (0,1 mm Hg).

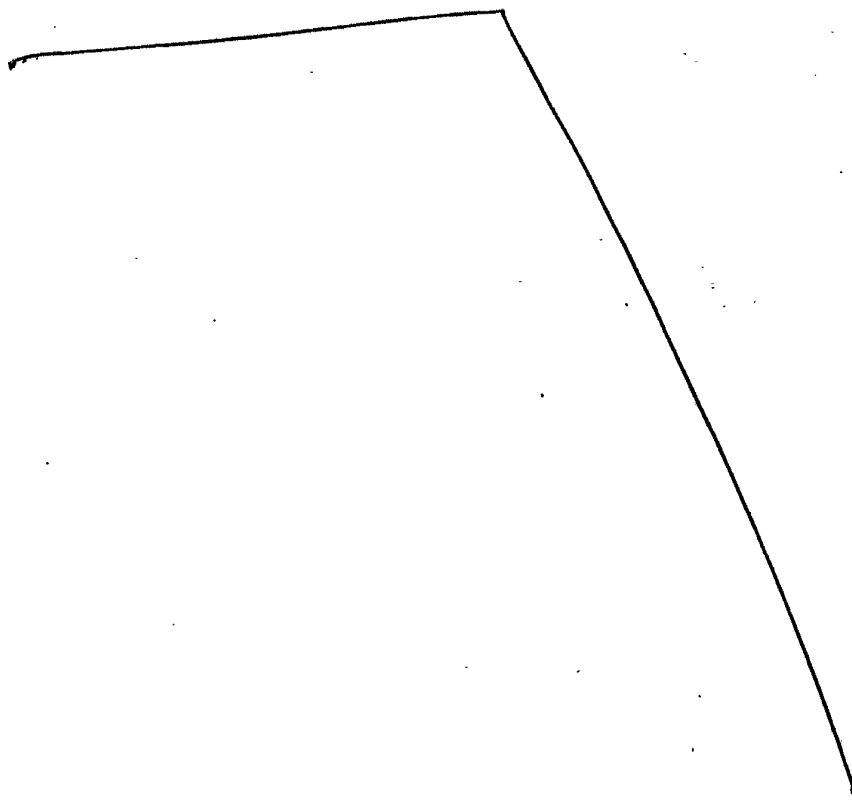
Ejemplo 52

Se agita una mezcla de (+)-metil 2-(4-fenil)benziloxi/-3,3,3-trifluor-2-metilpropionato (28,1 g), hidróxido potásico (5,6 g), metanol (200 ml) y agua (25 ml), a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se separa la suspensión por filtración y se evapora el filtrado en vacío. Se mezcla el residuo con agua, y se lava la solución con petróleo ligero (p.e. 60-80°C). Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se extracta con eter. Se secan los extractos (Na_2SO_4) y se evaporan. Se cristalizan los residuos a partir de petroleo ligero (p.e. 80-100°C) para proporcionar ácido (+)-2-(4-fenil)-benziloxi/-3,3,3-trifluor-2-metilpropiónico (11,3 g), p.f. 132-134°C.

De modo similar, la hidrólisis de (+)-metil 2-(4-clorobenziloxi)-3,3,3-trifluor-2-metilpropionato proporciona ácido (+)-2-(4-clorobenziloxi)-3,3,3-trifluor-2-metilpropiónico (4,0 g), p.f. 80-81°C. [Recristalización a partir de petróleo ligero (p.e. 60-80°C)].

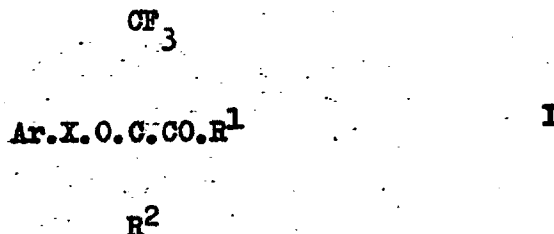
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres fluorados de fórmula:



5 en la que Ar es un radical fenilo que puede portar opcionalmente como sustituyente un radical 4-cloro, 4-fluor, 4-fenil, ó 4-(p-cloro)fenilo, ó Ar es un radical naft-1-ilo ó naft-2-ilo que puede portar opcionalmente un radical 4- ó 6-cloro; R¹ es un radical metoxi ó etoxi; R² es un radical metilo; y X es un radical metileno; caracterizado porque comprende esterificar el correspondiente ácido de fórmula I en la que R¹ es un radical hidroxil.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la esterificación se efectúa haciendo reaccionar un haluro de ácido, derivado de un ácido de fórmula I, en el que R¹ es un radical hidroxil, con metanol o etanol, en presencia de una base.

20 3.- Procedimiento para la obtención de ésteres fluorados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 54 hojas escritas a máquina

por una sola cara.

31 ENE. 1977
Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

L. GOMEZ ACEBO Y RUBER
c/ta. Firmada por L. Gosta Ferr. Sadea

