

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	20	NUMERO	10 A 1
	21	458.958	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 23 313.6	25-5-76	R.F.A.

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2,3-EPOXI-PROPANOS"

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 76/F 116)

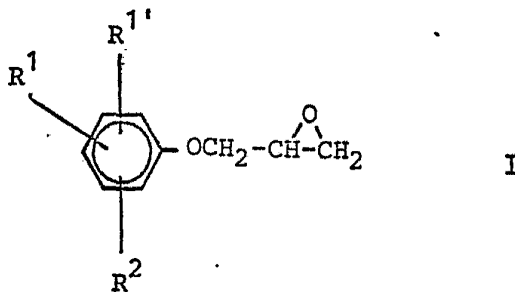
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Mian 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Ulrich Stache y Dr. Werner Fritsch

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.810)

La presente invención se refiere a nuevos 1-ari-  
loxi-2,3-epoxi-propanos de la fórmula I



en la que  $R^1$  y  $R^{1'}$  son iguales o diferentes y significan  
hidrógeno, un radical alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos  
de carbono, el radical alilo, halógeno o el grupo nitro, y  
15  $R^2$  significa un radical de ácido acrílico o un  
radical de nitrilo de ácido acrílico de las fórmulas

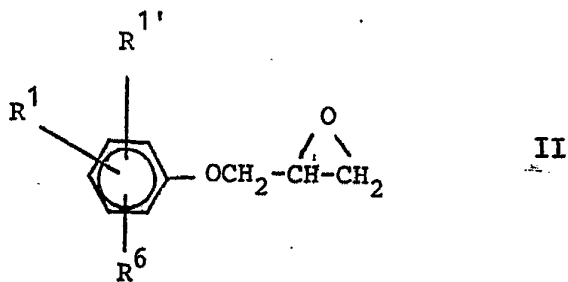


en las que  $R^3$  representa hidrógeno, un radical alcoholo de  
1 a 5 átomos de carbono, un radical arilo o aril-(alcoholo  
25 inferior), no sustituido o sustituido con alcoholo o alcoxi

inferior,  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alcoholo de 1 a 8 átomos de carbono, y  $R^5$  representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior o un radical aril-(alcoholo inferior), así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que se caracteriza porque

5 a) se hace reaccionar según Wittig, un compuesto de la fórmula II

10



15

en la que  $R^1$  y  $R^{1'}$  tienen los significados mencionados para la fórmula I, y  $R^6$  representa un radical de la fórmula

20

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \end{array} -R^7$ , en la que  $R^7$  significa hidrógeno, un radical alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono o el radical bencilo, con un trifenilfosfinametileno de la fórmula III

25

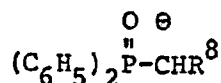


en la que R<sup>8</sup> representa un grupo nitrilo o un grupo carbalcoxi de la fórmula  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-OR}^5 \end{matrix}$ , en la que R<sup>5</sup> tiene el signifi-

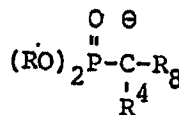
cado arriba mencionado, o

5 b) se hace reaccionar según Wittig-Horner, un compuesto de la fórmula II con un carbanión de difenilfosfinóxidos de la fórmula IV o con un carbanión de fosfonato de la fórmula V

10



IV



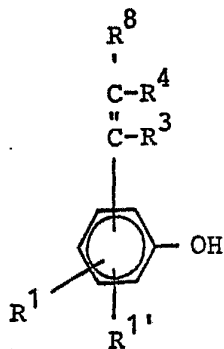
V

15

en las que R<sup>4</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados arriba mencionados, y R significa un grupo alcohol inferior o un grupo fenilo, o

c) se hace reaccionar con epiclorhidrina, un éster o nitrilo de ácido hidroxicinámico de la fórmula VI

20



VI

25

en la que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^8$  tienen los significados arriba mencionados.

De los radicales mencionados para los radicales  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , se prefieren los siguientes:

5 Para  $R^1$  y  $R^{1'}$ : hidrógeno, radicales alcohilo y alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, así como el grupo nitro.

Para  $R^3$ : hidrógeno, alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono no ramificado, especialmente el radical metilo, etilo y el radical fenilo.

10 Para  $R^4$ : hidrógeno, alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Para  $R^5$ : alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el radical metilo, etilo y butilo terciario, así como el radical bencilo.

15 Para la reacción de un compuesto de la fórmula II con fosforanos de la fórmula III, se utilizan, preferentemente, trifenilfosfincarbometoximetilenos o trifenilfosfincarboetoximetilenos o, también, trifenilfosfincianometilenos.

20 Como medio de reacción entran en consideración disolventes orgánicos inertes, tales como, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, ce-

25

tona, o alcoholes, tales como metanol, etanol, butanol terciario o, también, mezclas de estos disolventes. Para la realización de la reacción se hace reaccionar, ventajosamente, una solución de un compuesto de la fórmula II con 5 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 3 equivalentes molares, de fosforano, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 16 horas, a temperaturas entre 0°C y las temperaturas de ebullición de los disolventes utilizados.

10 Para la realización de la síntesis de 1-ariiloxi-2,3-epoxi-propanos de la fórmula I, según la variante de procedimiento b), se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula II, preferentemente, con carbalcoximetildialcoholfosfonatos o cianometildialcoholfosfonatos, en presencia 15 de bases anhidras, en disolventes orgánicos inertes. Como fosfonatos se utilizan, preferentemente, carbometoximetil-, carboetoximetil- o carbobenzoxi-dimetil- ó -dietil-fosfonatos,  $\alpha$ -metil-carboetoxi-metil- $\gamma$ -dietilfosfonato, cianometil- $\alpha$ -dimetil- ó -dietil-fosfonato,  $\alpha$ -metil-cianometil- $\gamma$ -dietil- 20 fosfonato.

La preparación de los fosfonatos que pasan a utilizarse, puede tener lugar, por ejemplo, según el modo descrito en "Organophosphorous Compounds" de G.M. Kosolapoff (Wiley and Sons, Jue, New York, N.Y. (1950), capítulo 25 7), mediante reacciones de los radicales alcohol halo-

nados correspondientemente en posición  $\alpha$ , con fosfito de trietilo. Como bases pasan a utilizarse, principalmente, hidruros y amidas de metales alcalinos y alcalino-térreos, así como alcoholatos de metales alcalinos y alcalino-térreos, 5 preferentemente hidruro sódico o potásico, pero también amida sódica o potásica y ter-butolato sódico o potásico.

Como disolventes inertes entran en consideración alcoholes, hidrocarburos, pero preferentemente disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxiglicol, diglima), dimetilformamida, di- 10 metilsulfóxido o mezclas de los disolventes mencionados.

Para la realización del procedimiento se disuelve o suspende 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II en uno de los disolventes indicados, preferentemente 15 en un disolvente con acción no prototrópica. Seguidamente, se añaden, a 0-30°C, en caso necesario con enfriamiento, de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 4 equivalentes molares, del compuesto de metal alcalino o alcalino-térreo de uno de los fosfonatos indicados en uno de los disolventes menciona- 20 dos, preferentemente en un disolvente con acción no prototrópica. La preparación de los fosfonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos tiene lugar según métodos conocidos. En una forma de realización especialmente ventajosa, se dispone previamente una cantidad estequiométrica de hidruro sódico 25 en uno de los mencionados disolventes con acción apró-

5 tica, por ejemplo en tetrahidrofurano o dioxano, y se le añaden, gota a gota, hasta la disolución del hidruro sódico previamente dispuesto o hasta la terminación del desprendimiento de hidrógeno, uno de los fosfonatos mencionados.

10 Seguidamente, se agita la solución de reacción a una temperatura entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferentemente a temperaturas entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción pueden estar comprendidos entre 1 minuto y aproximadamente 72 horas, pero, en general, la reacción está terminada en el espacio de 30 minutos a 7 horas.

15 También se puede proceder de manera inversa, y añadir la solución o suspensión del compuesto de la fórmula II a la solución del fosfonato de metal alcalino o alcalino-térreo. No obstante, también se puede proceder suspendiendo la base, preferentemente un hidruro o amida de metal alcalino, en la solución o suspensión del compuesto de la fórmula II en uno de los disolventes apróticos indicados, 20 preferentemente en un éter, añadiendo seguidamente el fosfonato y tratando ulteriormente la mezcla de reacción de manera usual. La disolución del hidruro o amida de metal alcalino que en este caso tiene lugar sólo posteriormente, o el desprendimiento de hidrógeno ligado con ella, no perjudican el curso de la reacción de olefinización. 25

Los productos del procedimiento se aíslan según métodos de trabajo usuales. Después de terminada la reacción, las mezclas de reacción se incorporan en agua que contiene sal común, precipitando éstos en forma sólida u oleosa en el caso de una suficiente solubilidad de los productos del procedimiento en lípidos. Los productos del procedimiento solubles en agua, se disuelven en este caso ampliamente. Si no es posible una separación de los productos del procedimiento mediante filtración, éstos se aíslan, de manera usual, por extracción con un disolvente insoluble en agua, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno, al cual se añade ventajosamente una pequeña cantidad de un alcohol inferior. Después de eliminar el disolvente, los productos del procedimiento resultan en forma sólida u oleosa. Estos se pueden obtener en estado puro en forma cristalizada o amorfa, en general mediante recristalización o reprecipitación en disolventes orgánicos adecuados. Los productos del procedimiento pueden obtenerse también en forma pura mediante cromatografía usual.

La reacción de ésteres o nitrilos de ácido hidroxicinámico de la fórmula VI, tiene lugar, de manera en sí conocida, por reacción de los fenolatos de metales alcalinos de los compuestos de la fórmula VI, los cuales se obtienen también in situ mediante adición de hidróxido de metal alcalino, con o sin la presencia de disolventes, por

ejemplo alcoholes, con 1 a 100 equivalentes molares de epiclорhidrina a 0-80°C, durante 1/2-48 horas.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser preparados según métodos usuales, mediante reacción de un derivado de hidroxibenceno correspondientemente sustituido con una función cetónica en posición orto, meta o para, con epiclорhidrina.

Los ésteres o nitrilos de ácido hidroxicinámico de la fórmula VI, se preparan asimismo según métodos usuales, mediante reacción de los compuestos mencionados con un dialcoholcianoalcoholfosfonato en lugar de con epiclорhidrina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son productos intermedios valiosos para la preparación de 1-ariloxi-2-hidroxi-3-amino-propanos, que encuentran utilización como medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardíacas.

La preparación de los 1-ariloxi-2-hidroxi-3-aminopropanos a partir de los compuestos de acuerdo con la invención, puede tener lugar de acuerdo con la solicitud de patente española Nº 458.957.

Ejemplo 1 a:

Nitrilo de ácido /D,L/3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-cro-  
tónico.

A una suspensión de 8,8 g de hidruro sódico en 750 ml de tetrahidrofurano absoluto, se añaden, gota a gota, con agitación y enfriamiento, a una temperatura interna de aproximadamente 0-3°C, 73 ml de dietilcianometilfosfonato. Después de que ha terminado el desprendimiento de hidrógeno, se añade a la solución de reacción, ahora transparente, a 0-3°C, una mezcla de 70 g de orto-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona y 70 ml de tetrahidrofurano absoluto.

Después de agitar durante 2 horas a 5-10°C, se introduce la mezcla de reacción, agitando, en 5 litros de agua. Seguidamente, se extrae con cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad en vacío.

El aceite resultante es homogéneo en el cromatograma en capa delgada.

En RMN se miden las siguientes señales:

$^1\text{H-RMN } \delta = 2,47 \text{ ppm (3H,s); } 2,5-2,9 \text{ (2H,m); } 3,1-3,4 \text{ (1H,m); } 3,8-4,22 \text{ (2H,m); } 5,5 \text{ (1H,s); } 6,8-7,2 \text{ (4H,m).}$

La orto-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona empleada en el ejemplo 1 como material de partida, puede obtenerse ventajosamente, como se describe a continuación. A una solución de 88,6 g de orto-hidroxiacetofenona en 245 ml de epiclorhidrina, hirviendo a reflujo junto a un separador de agua (temperatura del baño aproximadamente 150°C), se añade, gota a gota, en el espacio de 30 minutos, una solución de

26,6 g de hidróxido sódico en 50 ml de agua, con fuerte agi-  
tación. Seguidamente, se continúa calentando a ebullición,  
durante 1 hora más, a reflujo y con agitación, junto al se-  
parador de agua. Después de separar por filtración el clo-  
5 ruro sódico precipitado y de lavar el residuo de filtración  
con una pequeña cantidad de cloruro de metileno, el produc-  
to filtrado se concentra en vacío y, seguidamente, se des-  
tila fraccionadamente 2 veces, para p.e.<sub>0,7</sub> = 135 a 138°C  
y para p.e.<sub>0,3</sub> = 115 a 118°C.

10 El rendimiento asciende a 70,3 g, punto de fu-  
sión 46 - 47°C.

Ejemplo 1b:

15 Nitrilo de ácido /D,L/7-3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-4-metoxi-  
-fenil/7-crotónico.

2,2 g de hidruro sódico en 150 ml de tetrahidro-  
furano absoluto, se hacen reaccionar, como es usual (véase  
ejemplo 1) con 20 ml de dietilcianometilfosfonato y, segui-  
damente, con una solución de 19,8 g de (2,3-óxido-propoxi)-  
20 -2-acetil-5-metoxi-benceno en 100 ml de tetrahidrofurano  
absoluto. Por lo demás se procede como en el ejemplo 2a.

Rendimiento: 18,2 g de nitrilo de ácido /D,L/7-  
-3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-4-metoxifenil/7-crotónico de punto  
de fusión 75 a 77°C.

25 Se obtiene ventajosamente (2,3-óxido-propoxi)-

-2-acetil-5-metoxi-benceno por reacción de 25,0 g de aceite de peonía en 250 ml de epíclorhidrina, con 6,0 g de hidróxido sódico en 15 ml de agua, como es usual, y después del mismo tratamiento que se ha descrito en el ejemplo 2a, se recristaliza en isopropanol/hexano e isopropanol.

Rendimiento: 20,5 g, punto de fusión 53 a 54°.

Ejemplo 1c:

Nitrilo de ácido  $\overline{D,L}$ -3- $\overline{2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-4-fluoro-  
-fenil $\overline{7}$ -crotónico.

3,3 g de hidruro sódico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto se hacen reaccionar y se tratan, como es usual (véase ejemplo 1) con 36,0 ml de dietilcianometilfosfonato y seguidamente como se ha descrito en el ejemplo 2 c, pero continuando la agitación durante 1 hora a 0°C (en lugar de a 20°C), con 20,5 g de (2,3-óxido-propoxi)-2-acetil-5-fluoro-benceno en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto.

Se obtienen 27,1 g de nitrilo de ácido  $\overline{D,L}$ -3- $\overline{2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-4-fluor-fenil $\overline{7}$ -crotónico de punto de fusión 66 a 68°C.

El (2,3-óxido-propoxi)-2-acetil-5-fluoro-benceno utilizado como material de partida, se prepara ventajosamente a partir de 46,2 g de 2-acetil-5-fluoro-fenol en 500 ml de epíclorhidrina, 12 g de hidróxido sódico en 20 ml

de agua, como se ha descrito en el ejemplo 2a. El producto bruto se recristaliza en isopropanol y nuevamente en etanol.

Se obtienen 20,5 g, de punto de fusión 71-71°.

5

Ejemplo 1 d

Nitrilo de ácido /D,L/3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-5-fluoro-  
-fenil/7-crotónico.

3,2 g de hidruro sódico en 200 ml de tetrahidro-  
furano absoluto, se hacen reaccionar como es usual (véase  
ejemplo 1), con 25,5 ml de dietilcianometilfosfonato. A la  
solución transparente de lívida se añaden, gota a gota, a  
0°C, 27,0 g de (2,3-óxido-propoxi)-2-acetil-4-fluoro-ben-  
ceno en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto. Seguidamente,  
se agita durante 2 horas a 20°C. Después del tratamiento  
usual (véase ejemplo 1) se obtienen 37,0 g de nitrilo de  
ácido /D,L/3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-5-fluoro-fenil/7-crotó-  
nico como aceite homogéneo según cromatografía en capa del-  
gada, con bandas de IR características a 2.230, 1.600,  
1.562, 1482, 1245 y 730 cm<sup>-1</sup>.

20

El (2,3-óxido-propoxi)-2-acetil-4-fluoro-bence-  
no utilizado como material de partida, se obtiene ventajo-  
samente de la manera siguiente. A una mezcla de 15,4 g de  
2-acetil-4-fluoro-fenol y 150 ml de agua, que contiene 5 g  
de hidróxido sódico, se añaden adicionalmente, gota a gota,  
13,9 g de epíclorhidrina, y se agita durante 16 horas a

25

20-25°C. El precipitado separado se filtra con succión, se lava con algo de agua, se seca en vacío. Después de recrystalizar en isopropanol se obtienen 9,0 g, de punto de fusión 60-61°.

5

Ejemplo 2 a:

Nitrilo de ácido /D,L/3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico.

Una suspensión de 6,0 g de hidruro sódico en 500 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar como se ha descrito en el ejemplo 1, con 50 ml de dietilcianometilfosfonato y, seguidamente, con una solución de 48 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona en 50 ml de tetrahidrofurano.

Después del tratamiento usual, el nitrilo de ácido /D,L/3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico bruto obtenido, se recrystaliza, para su purificación en tolueno/éter de petróleo y, seguidamente, se recrystaliza una vez más en etanol. Se obtuvieron 40,9 g de nitrilo de ácido /D,L/3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico de punto de fusión 77 a 77,5°.

La para-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona utilizada en el ejemplo 2 como material de partida, puede obtenerse ventajosamente, como se describe a continuación. Una solución de 108,8 g de para-hidroxiacetofenona en 500 ml de

25

epiclorhidrina se hace reaccionar como se ha descrito en el ejemplo 1 con una solución de 32 g de hidróxido sódico en 68 ml de agua.

5 Después del tratamiento usual, el producto bruto se somete a un fraccionamiento, por 2 veces, en alto vacío. Como fracción de cabezas de punto de ebullición 154 a 160°C (0,8 mm) se obtuvieron 125 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona.

10

Ejemplo 2 b.

Nitrilo de ácido /D,L/3-/2-metoxi-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico.

15

3,6 g de hidruro sódico en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto, se hacen reaccionar, como es usual. (véase ejemplo 1) con 17,3 ml de dietilcianometilfosfonato y, seguidamente, con una solución de 17,8 g de (2,3-óxido-propoxi)-3-metoxi-4-acetil-benceno en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar durante 5 horas a 20°C, se sigue tratando de modo usual. Después de cristalización en isopropanol/hexano, se obtienen 10,2 g de nitrilo de ácido /D,L/3-/2-metoxi-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico, de punto de fusión 68 - 69°.

20

25

El (2,3-óxido-propoxi)-3-metoxi-4-acetil-benceno utilizado en el ejemplo 2a, puede obtenerse ventajosamente, como se describe a continuación. 21,7 g de isopeonol

5 en 200 ml de epíclorhidrina, se hacen reaccionar como es usual (véase ejemplo 1) con 8,6 g de hidróxido potásico en 20 ml de agua. Luego se separa por filtración, el producto filtrado se concentra en un evaporador rotatorio en vacío y se le añade xileno, y se concentra de nuevo en un evaporador rotatorio. Se recristaliza en etanol/hexano y etanol (segunda fracción).

Rendimiento: 18,8 g, de punto de fusión 57 - 59°.

10

#### Ejemplo 2c

Nitrilo de ácido /D,L/3-3-cloro-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico.

15

2,5 g de hidruro sódico en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se hacen reaccionar, como es usual (véase ejemplo 1) con 22,0 ml de dietilcianometilfosfonato y, seguidamente, con 16,5 g de (2,3-óxido-propoxi)-2-cloro-4-acetil-benceno en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto.

20

Después de agitar durante 1 hora a 20°C, se trata como es usual (véase ejemplo 2). Después de cristalización en isopropanol, se obtienen 14,6 g de nitrilo de ácido /D,L/3-3-cloro-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico, de punto de fusión 85 a 86°.

25

El (2,3-óxido-propoxi)-2-cloro-4-acetil-benceno se obtiene ventajosamente, por reacción de 17,1 g de 2-

-cloro-4-acetil-fenol en 200 ml de epiclorhidrina con 4 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua (como se ha descrito en el ejemplo 2a).

5 La recristalización en hexano y, después, en isopropanol, proporcionan finalmente 12,7 g de punto de fusión 73 - 74°.

Ejemplo 2 d

10 Clorhidrato de nitrilo de ácido /D,L/3-3-fluoro-4-(2,3-  
-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico.

5,5 g de hidruro sódico en 350 ml de tetrahydrofurano absoluto se hacen reaccionar como es usual (véase ejemplo 1) con 60 ml de dietilcianometilfosfonato y, seguidamente, con 35 g de (2,3-óxido-propoxi)-2-fluoro-4-acetil-  
15 -benceno en 100 ml de tetrahydrofurano absoluto (pero esta vez a una temperatura interna de -10°C, al añadir la última solución). Se prosigue la agitación durante 1 hora a 20°C y, después de ello, se introduce, con agitación, en 4 litros de agua, que contienen 15 ml de ácido acético glacial.  
20 Se extrae con tolueno/acetato de etilo. El extracto seco se concentra en un evaporador rotatorio en vacío y el residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 32,8 g de clorhidrato de nitrilo de ácido /D,L/3-3-fluoro-4-(2,3-  
-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico, de punto de fusión 87-  
25 -88°C. El (2,3-óxido-propoxi)-2-fluoro-4-acetil-benceno se

prepara ventajosamente a partir de 46,2 g de 2-fluoro-4-acetil-fenol en 500 ml de epiclorhidrina, 12 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua, como se ha descrito en el ejemplo 2a. El producto bruto oleoso se destila. P.e.<sub>0,5</sub> = 145-5  
-150°.

Se obtienen 35,5 g de punto de fusión 56 a 59°.

Ejemplo 2 e:

10 Nitrilo de ácido /D,L/7-3-3-metoxi-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico.

3,2 g de hidruro sódico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto se hacen reaccionar como es usual (véase ejemplo 1) con 25,5 ml de dietilcianometilfosfonato. En la  
15 solución transparente de ilida se introducen, agitando, gota a gota, a -10°C, 29 g de (2,3-óxido-propoxi)-2-metoxi-4-acetil-benceno en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto. Seguidamente, se agita durante 1 hora a 0°, durante 2 1/2 horas a 20° y durante 1 hora más a 35-40°. La mezcla de  
20 reacción se vierte en 1,5 litros de agua, se extrae con tolueno/acetato de etilo, se seca, se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se recristaliza en etanol. Rendimiento: 24,3 g de nitrilo de ácido /D,L/7-3-3-metoxi-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico de punto de fusión  
25 117 a 118,5°.

El (2,3-óxido-propoxi)-2-metoxi-4-acetil-benceno utilizado como material de partida se prepara ventajosamente por reacción de 49,8 g de 2-metoxi-4-acetil-fenol en 500 ml de epíclorhidrina con 12,0 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua, como se ha descrito en el ejemplo 2a. El producto bruto se destila para su purificación (p.e.<sub>0,4</sub> = 156-165°) y el producto destilado se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 29,3 g con punto de fusión 59-61,5°.

Ejemplo 3:

Nitrilo de ácido /D,L/7-3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-acrílico.

Una suspensión de 7 g de hidruro sódico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 1, con 60 ml de dietilcianometilfosfonato.

En esta mezcla de reacción se introdujeron, agitando, a la temperatura ambiente, 50 g de orto-acetoxibenzaldehído en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita durante  $4 \frac{1}{2}$  horas a 60°. La mayor parte del tetrahidrofurano se separa por destilación en vacío, el residuo de destilación se vierte en 400 ml de hielo/agua y se acidifica débilmente con ácido acético. Se extrae 2 veces con cloruro de metileno, los extractos se lavan 2 veces con agua, se secan y se

concentran hasta sequedad en vacio. Los 50 g obtenidos de residuo de destilación oleoso se eluyen en una columna de 1 kg de gel de sílice con 3 x 500 ml de cloruro de metileno. Se obtienen 15 g de nitrilo de ácido 3-(orto-hidroxifenil)-acrílico bruto. El producto bruto se digiere durante 15 minutos con 50 ml de lejía de sosa al 16%, la solución resultante se filtra con succión a través de carbón activo, se lava posteriormente con agua y el producto filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 2 n. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con algo de agua y se secan. Los 6,2 g de nitrilo de ácido 3-(orto-hidroxifenil)-acrílico, así obtenidos, se disuelven en 50 ml de metanol, se mezclan con 14,3 ml de epíclorhidrina y con una solución de 1,46 g de hidróxido sódico en 6,5 ml de agua. Después de agitar durante 14 horas a la temperatura ambiente, se concentra hasta sequedad en vacio y el residuo de destilación se recoge con cloruro de metileno/agua. La fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad en vacio. Se obtienen 6,2 g de nitrilo de ácido  $\overline{D,17}$ -3- $\overline{2,3}$ -óxido-propoxi $\overline{7}$ -fenil-acrílico, en forma de aceite. El compuesto tiene bandas de IR características a 2200, 1600, 1590, 1565, 1480, 1240 y 740  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 4.

Ester ter-butílico de ácido  $\underline{D,L}$ -3- $\underline{2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-  
-fenil $\underline{7}$ -acrílico.

5 A una suspensión de 10,0 g de hidruro sódico  
en 800 ml de tetrahidrofurano absoluto, se añade, agitan-  
do, con enfriamiento, a 5-16°, una solución de 126,0 g de  
dietil-ter-butoxi-carbonil-metil-fosfonato en 125 ml de  
tetrahidrofurano absoluto, en el espacio de 5 minutos. Al  
cabo de 3 1/2 horas de agitación a 15-20°, se ha disuelto  
10 todo el hidruro sódico. Después de ello, se introduce, agi-  
tando, enfriando con hielo, una solución de 71,0 g de orto-  
-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído en 70 ml de tetrahidro-  
furano absoluto, en el espacio de 30 minutos. A continua-  
ción, se sigue agitando durante 1 hora más, enfriando con  
15 hielo, y la mezcla de reacción se vierte en 5 litros de  
agua. Se extrae hasta agotamiento con cloruro de metileno,  
los extractos en cloruro de metileno reunidos se lavan con  
agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta  
sequedad en vacío. Se obtienen 150 g de éster ter-butílico  
20 de ácido  $\underline{D,L}$ -3- $\underline{2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil $\underline{7}$ -acrílico,  
en forma de aceite homogéneo desde según la cromatografía  
en capa delgada.

Bandas de IR características a 1695, 1625, 1593,  
1573, 1480 y 748  $\text{cm}^{-1}$ .

25 El orto-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído utili-

zado en el ejemplo 4 como material de partida, puede obtenerse ventajosamente de la manera siguiente. Una solución de 84 g de aldehído salicílico en 500 ml de epiclorhidrina, se hace reaccionar, como se ha descrito en el ejemplo 1, con una solución de 32 g de hidróxido sódico en 68 ml de agua. El orto-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído bruto obtenido después del tratamiento usual, es lo suficientemente puro para la reacción anterior, de tal modo que sobra aquí una destilación fraccionada.

Ejemplo 5.

Ester ter-butílico de ácido /D,L/3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil-acrílico.

A una suspensión de 6,7 g de hidruro sódico en 560 ml de dimetoxietano absoluto, se añade, con agitación, y con enfriamiento, a 20°, una solución de 74 g de dietil-ter-butoxi-carbonil-metilfosfonato en 100 ml de dimetoxietano. A continuación, se sigue agitando durante 30 minutos a 25° hasta que se ha disuelto todo el hidruro sódico. Luego, se añade, agitando, en el espacio de 10 minutos, una solución de 49,8 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído en 100 ml de dimetoxietano, con enfriamiento ligero de tal modo que la temperatura no pase de 25°. Al cabo de 30 minutos de continuar la agitación, la mezcla de reacción se vierte sobre 3 litros de hielo. Los cristales que preci-

pitan después de algún tiempo de reposo, se filtran con succión y se recristalizan en metanol. Se obtienen así 41 g de éster ter-butílico de ácido  $\underline{D,L7-3-4}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-acrílico de punto de fusión 86 a 87° (bloque de fusión de Kofler).

El para-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído utilizado como material de partida, puede obtenerse análogamente al modo de preparación, descrito en el ejemplo 4, del orto-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído.

Ejemplo 6 a:

Nitrilo de ácido  $\underline{D,L7-3-2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-3-fenil-acrílico.

Una suspensión de 3,85 g de hidruro sódico en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar como se ha descrito en el ejemplo 1, con 36,0 g de dietilcianometilfosfonato. A la mezcla de reacción se añade, con agitación, y enfriando con hielo, una solución de 40,5 g de orto-(2,3-óxido-propoxi)-benzofenona en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, y se continúa agitando durante 20 horas a la temperatura ambiente.

Después del tratamiento usual (como se ha descrito en el ejemplo 1) se obtienen, tras la recristalización en isopropanol/éter de petróleo, 15,5 g de nitrilo de ácido  $\underline{D,L7-3-2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-3-fenil-acríli-

co, con el punto de fusión de 84 - 85°.

La orto-(2,3-óxido-propoxi)-benzofenona utilizada como material de partida, puede obtenerse, análogamente a como se ha descrito en los ejemplos precedentes, mediante reacción, por ejemplo, de 49,7 g de orto-hidroxibenzofenona en 200 ml de epíclorhidrina, con 10,2 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua. Después del tratamiento usual, el producto bruto se destila fraccionadamente.

Se obtuvieron 41,6 g de orto-(2,3-óxido-propoxi)-benzofenona de p.e.<sub>0,4</sub> mm = 184-186°.

Ejemplo 6 b

Nitrilo de ácido /D,L/3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/3-fenil-acrílico.

Una suspensión de 7,25 g de hidruro sódico en 750 ml de tetrahidrofurano absoluto, se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 1, con 68,0 g de dietilcianometilfosfonato. A la mezcla de reacción se añade, con agitación, y con enfriamiento con hielo, una solución de 76,0 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-benzofenona en 100 ml de tetrahidrofurano. Después de continuar la agitación durante 4 horas a 25°, se trata como es usual (véase ejemplo 1). Se obtienen 82 g de nitrilo de ácido /D,L/3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/3-fenil-acrílico en forma de aceite homogéneo según cromatografía en capa delgada, con bandas

de IR características a 2205, 1640, 1595, 1503, 1242, 892, 755 y 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 7:

5 Ester etílico de ácido /D,L/3-/4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/  
-acrílico.

Una suspensión de 2,5 g de hidruro sódico en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 5, con 25 ml de dietil-etoxi-carbonil-metilfosfonato en 30 ml de tetrahidrofurano. La  
10 mezcla de reacción se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 5, con una solución de 20 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Al cabo de 2 horas de continuar la agitación, se tra-  
15 ta como es usual. Se obtienen 18,3 g de éster etílico de ácido /D,L/3-/4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-  
bandas de IR características para 1695, 1592, 1497, 1277, 1245 y 823  $\text{cm}^{-1}$ .

20

Ejemplo 8:

Ester etílico de ácido /D,L/3-/2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/  
-acrílico.

25

A una solución, que está hirviendo a reflujo junto a un separador de agua, de 5 g de éster etílico de ácido orto-hidroxí-cinámico en 30 ml de epíclorhidrina, se añade,

gota a gota, en el espacio de 15 minutos, una solución de 1,04 g de hidróxido sódico en 2,2 ml de agua.

Seguidamente, se calienta a ebullición durante 1 1/2 horas más a una temperatura del baño de 180°C, a reflujo junto al separador de agua.

El tratamiento ulterior tiene lugar como en la preparación de la orto-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona descrita en el ejemplo 1.

La fracción de p.e.<sub>0,7</sub> = 167-170° proporciona 3,6 g de éster etílico de ácido D,L-3-2-(2,3-óxido-propoxi)-7-acrilico.

#### Ejemplo 9

Nitrilo de ácido D,L-3-4-(2,3-óxido-propoxi)-7-3-etil-acrilico.

Una suspensión de 7,5 g de hidruro sódico en 600 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 6, con 63,7 g de dietilcianometilfosfonato y, seguidamente, con 61,8 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-propiofenona en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después del tratamiento usual (véase el ejemplo 4) se obtienen 65,2 g de nitrilo de ácido D,L-3-4-(2,3-óxido-propoxi)-7-3-eti-acrilico en forma de aceite homogéneo según cromatografía en capa delgada, con bandas de IR características para 2200, 1590, 1504, 1245, 830,

810 y 757  $\text{cm}^{-1}$ .

La para-(2,3-óxido-propoxi)-propiofenona utilizada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

5 Una solución de 98,0 g de para-hidroxi-propiofenona en 300 ml de epiclorhidrina se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 1, con una solución de 26,0 g de hidróxido sódico en 50 ml de agua.

Después del tratamiento usual se obtienen, tras  
10 recristalizar en etanol, 75,5 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-propiofenona de punto de fusión 68-69°.

Ejemplo 10 a:

15 Ester etílico de ácido  $\sqrt{D, L}7-3-\sqrt{3}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-crotónico.

Una solución de 17,3 g de hidruro sódico en 750 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar a 0-10°, por lo demás como se ha descrito en el ejemplo 1, con 105,0 g de dietil-etoxicarbonilmetilfosfonato. La mezcla de reacción se trata, como se ha descrito en el ejemplo 5, con una  
20 solución de 76,5 g de orto-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar durante 25 horas a 15° se trata como es usual (véase ejemplo 1). Se obtuvieron 129,5 g de éster etílico de ácido  
25  $\sqrt{D, L}7-3-\sqrt{2}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-crotónico como aceite

homogéneo según cromatografía en capa delgada, con bandas de IR características a 1705, 1725, 1592, 1482, 1158, 1025 y 748  $\text{cm}^{-1}$ .

5

Ejemplo 10 b.

Ester metílico de ácido  $\underline{D,L7-3-4}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-crotónico.

7,2 g de hidruro sódico en 700 ml de tetrahidrofurano absoluto se hacen reaccionar, como se describe en el ejemplo 10, con 85,0 g de dietil-metoxicarbonilmetilfosfonato. La mezcla de reacción se trata, como se ha descrito en el ejemplo 5, pero a una temperatura interna de 10 a 15°, con una solución de 57,6 g de para-(2,3-óxido-propoxi)-acetofenona en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de 3 días de agitación a la temperatura ambiente se trata como es usual (véase ejemplo 1). Se obtienen 90,1 g de éster metílico de ácido  $\underline{D,L7-3-4}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-crotónico en forma de aceite homogéneo según cromatografía en capa delgada, con bandas de IR características a 1704, 1626, 1594, 1483, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

10

15

20

Ejemplo 11.

Nitrilo de ácido  $\underline{D,L7-3-3}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil7-acrílico.

25

Una solución de 12 g de nitrilo de ácido meta-

-hidroxi-cinámico en una mezcla de 28 ml de epíclorhidrina y 100 ml de metanol, se agita, después de adición de 2,82 g de hidróxido sódico en 18 ml de agua, durante 14 horas a 25°. Seguidamente, se mezcla con 500 ml de H<sub>2</sub>O y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad en vacío. Se obtienen 15,3 g de nitrilo de ácido D,L-3-3-(2,3-óxido-propoxi)-fenil-acrílico en forma de aceite homogéneo según cromatografía en capa delgada, con bandas de IR características para 2110, 1610, 1570, 1480, 773 y 677 cm<sup>-1</sup>.

El nitrilo de ácido meta-hidroxicinámico utilizado como material de partida puede obtenerse ventajosamente de la manera siguiente:

Una suspensión de 2,8 g de hidruro sódico en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 1, con 24 ml de dietilcianometilfosfonato en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y, seguidamente, con una solución de 20 g de meta-acetoxi-benzaldehído en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto.

Seguidamente, se introduce en 500 ml de agua, con agitación, y se acidifica débilmente.

Después del tratamiento usual se obtienen 18,92 g de nitrilo de ácido meta-hidroxicinámico homogéneo según cromatografía en capa delgada.

Ejemplo 12.

Nitrilo de ácido /D,L/3-3-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-cro-  
tónico.

5 Una solución de 12 g de nitrilo de ácido 3-(meta-  
ta-hidroxi-fenil)-crotónico en una mezcla de 100 ml de me-  
tanol con 28 ml de épiclorhidrina, se hace reaccionar, co-  
mo se describe en el ejemplo 11, con una solución de 2,82  
g de hidróxido sódico en 13 ml de agua. Después del trata-  
10 miento usual se obtienen 15,8 g de nitrilo de ácido /D,L/  
-3-3-(2,3-óxido-propoxi)-fenil/7-crotónico en forma de acei-  
te homogéneo según cromatografía en capa delgada, con ban-  
das de IR características a 2195, 1654, 1423, 1255 y 1025  
cm<sup>-1</sup>.

15 El nitrilo de ácido 3-(meta-hidroxi-fenil)-cro-  
tónico utilizado como material de partida, puede obtenerse  
como se describe a continuación. Una suspensión de 2,8 g  
de hidruro sódico en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto,  
se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 1, con  
20 24 ml de dietil-cianometilfosfonato en 20 ml de tetrahidro-  
furano absoluto y, seguidamente, con una solución de 20 g  
de meta-acetoxi-acetofenona en 100 ml de tetrahidrofurano  
absoluto. Después, se vierte en agua y se acidifica ligeramen-  
te. Después del tratamiento usual se obtienen 18,35 g de  
nitrilo de ácido 3-(meta-hidroxi-fenil)-crotónico.

25

Ejemplo 13:Ester etílico de ácido  $\overline{D,L}$ -3- $\overline{3}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil $\overline{7}$ -acrílico.

Una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico en  
5 400 ml de tetrahidrofurano se hace reaccionar, como se describe en el ejemplo 5, con 54,0 g de dietil-etoxicarbonil-metilfosfonato en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se mezcla, gota a gota, a 0°, con una solución de 42 g de meta-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído  
10 en 50 ml de tetrahidrofurano, con agitación. Después de ello, se continúa agitando durante otra hora más, a 25°. Seguidamente, la mezcla de reacción se añade, agitando, a 5 litros de agua, se extrae con tolueno, los extractos en tolueno se secan sobre sulfato sódico, se clarifican con  
15 carbón y se liberan de disolvente en vacío.

Se obtienen 58 g de éster etílico de ácido  $\overline{D,L}$ -3- $\overline{3}$ -(2,3-óxido-propoxi)-fenil $\overline{7}$ -acrílico en forma de aceite homogéneo según cromatografía en capa delgada, con bandas de IR características para 1702, 1630, 1585, 1480,  
20 1360, 1170, 1027 y 670  $\text{cm}^{-1}$ .

El meta-(2,3-óxido-propoxi)-benzaldehído utilizado como material de partida puede ser obtenido de la manera siguiente:

100 g de meta-hidroxibenzaldehído en 400 ml de  
25 epíclorhidrina se hacen reaccionar, como se describe en el

1 ejemplo 1, con 30,5 g de hidróxido sódico en 50 ml de agua.  
El aldehído bruto obtenido después de tratamiento usual, se  
puede utilizar, como se describe en el ejemplo 4, para la  
reacción ulterior, sin destilación previa.

5

Ejemplo 14:

Ester metílico de ácido /D,L/2-fenil-3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil-acrílico.

16,0 g de éster metílico de ácido 2-fenil-3-(4-  
-hidroxifenil)-acrílico en 90 ml de epíclorhidrina, se ha-  
cen reaccionar, como se describe en el ejemplo 8, con 2,51  
10 g de hidróxido sódico en 5,3 ml de agua. El tratamiento úl-  
terior tiene lugar como se describe en el ejemplo 1. La  
fracción de p.e.<sub>0,2</sub> = 155-160°, proporciona, después de re-  
cristalización en metanol, 15,05 g de éster metílico de áci-  
do /D,L/2-fenil-3-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil-acrílico.

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

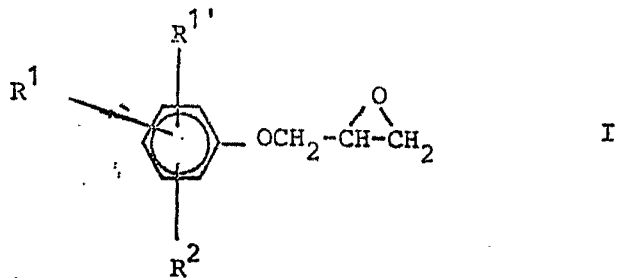
5

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariiloxi-2,3-epoxi-propanos de la fórmula I

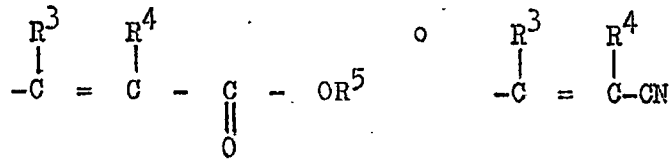
15



20

en la que  $R^1$  y  $R^{1'}$  son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, un radical alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, el radical alilo, halógeno o el grupo nitro, y  $R^2$  significa un radical de ácido acrílico o un radical de nitrilo de ácido acrílico de las fórmulas

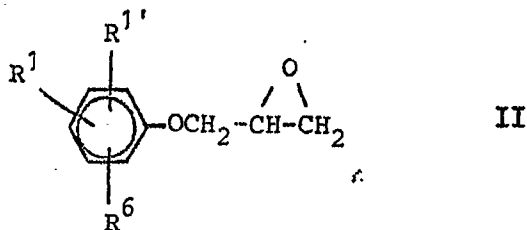
25



30

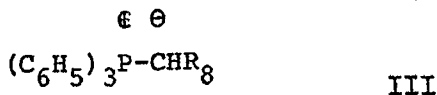
en las que  $R^3$  representa hidrógeno, un radical alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical arilo o aril-(alcohilo inferior), no sustituido o sustituido con alcohilo o alcoxi inferior,  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alcohilo de

1 a 8 átomos de carbono, y  $R_5$  representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior o un radical aril-(alcoholo inferior), caracterizado porque a) un compuesto de la fórmula II



10 en la que  $R^1$  y  $R^{1'}$  tienen los significados mencionados para la fórmula I, y  $R^6$  representa un radical de la fórmula

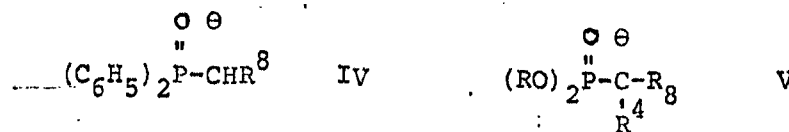
15  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^7 \end{array}$ , en la que  $R^7$  significa hidrógeno, un radical alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono o el radical bencilo, se hace reaccionar según Wittig, con un trifenilfosfinmetileno de la fórmula III



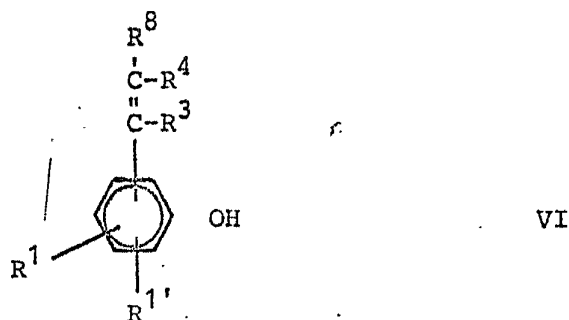
20 en la que  $R^8$  representa un grupo nitrilo o un grupo carboxi de la fórmula  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OR}^5 \end{array}$ , en la que  $R^5$  tiene el significa-

do arriba mencionado, o b) un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar según Wittig-Horner, con un carbanión de difenilfosfin-óxidos de la fórmula IV o con un carbanión de fosfonato de la fórmula V

25



1 en la que  $R^4$  y  $R^8$  tienen los significados arriba menciona-  
 dos y R significa un grupo alcoholo inferior o un grupo  
 fenilo, o c) un éster o nitrilo de ácido hidroxicinámico  
 de la fórmula VI



en la que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^8$  tienen los significados arri-  
 ba mencionados, se hace reaccionar con epiclorhidrina.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
 1-ariloxi-2,3-epoxi-propanos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
 cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y SEIS hojas escri-  
 tas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 26.SEI.1977

P.A.

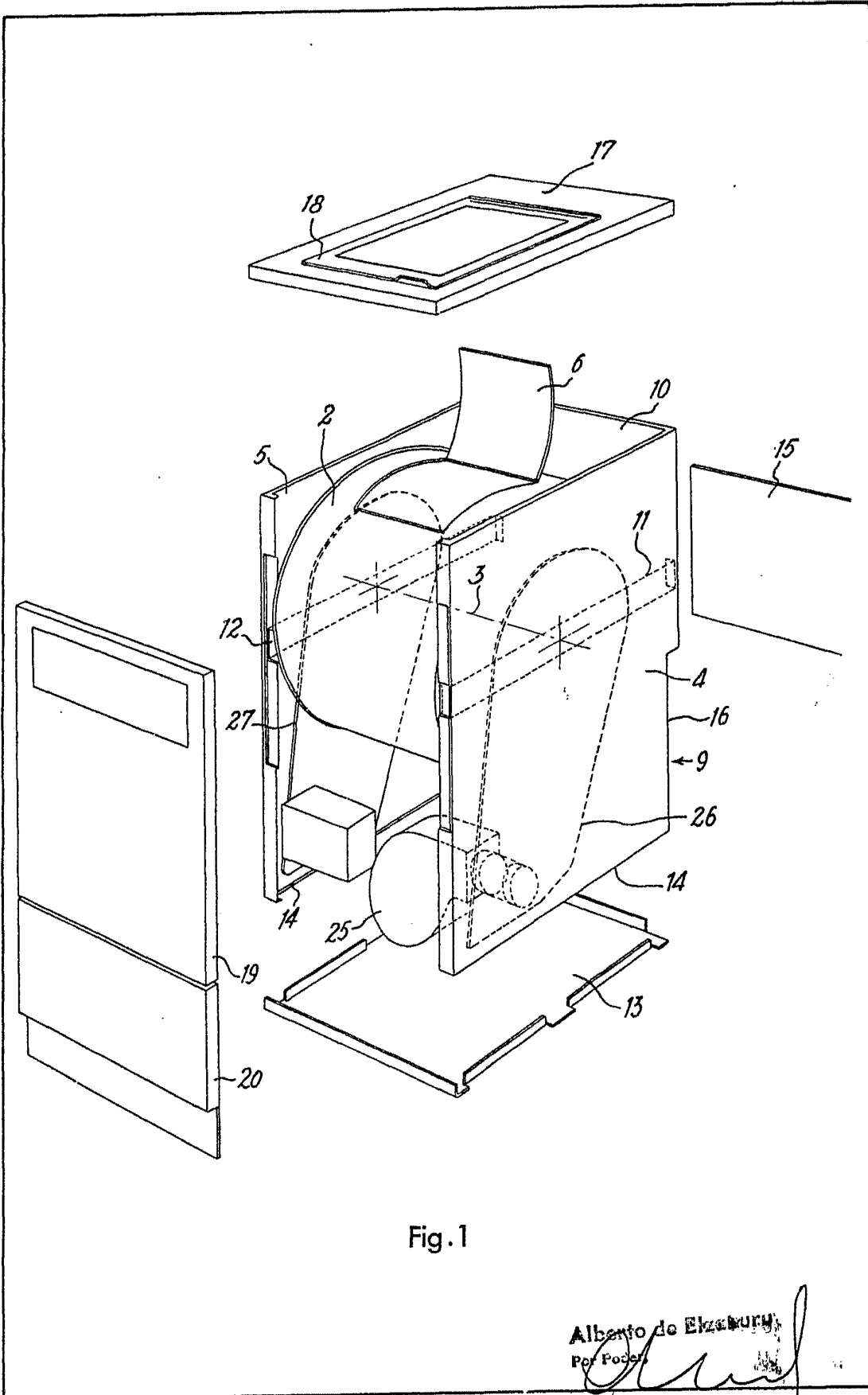
Alberto de Elizaburu  
 For Fede,

25

30

19097

VAL





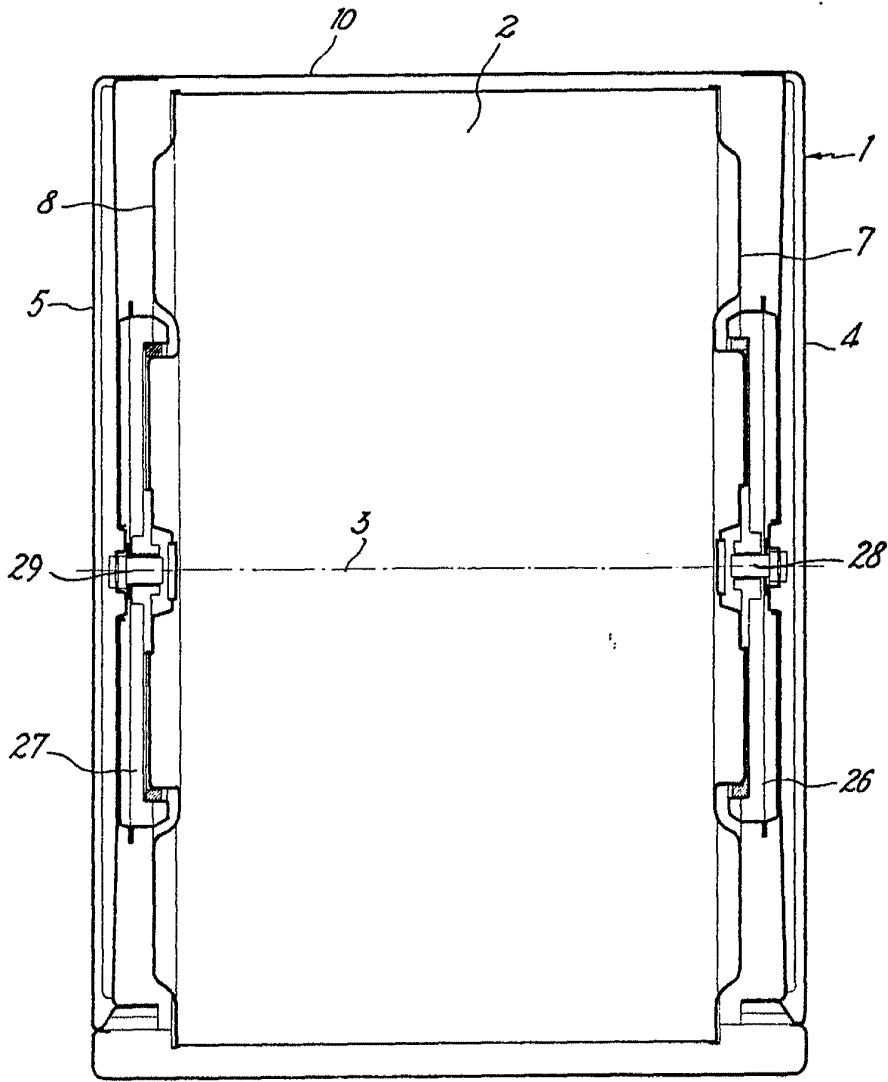


Fig.3

Alberto de Elzevuru  
Por Poder  
*[Signature]*