

20 JUL. 1978

ES

11

21

NUMERO

459673

10

A 1

22

FECHA DE PRESENTACION

12 JUN 1977



ESPAÑA

Concedido e inscrito en el Registro de Patentes de España con el número que figura en el presente documento y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Sho 51-69013	12 de junio 1976	Japón
Sho 51-69014	12 de junio 1976	Japón
Sho 51-115235	25 de septiembre 1976	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO DEL ACIDO FENILACETICO

71 SOLICITANTE (ES)

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza

72 INVENTOR (ES)

Katsuo Arimura, Takeshi Kawakita, Takenori Ohe,
Mineo Tsuruda, Masahiro Hosoya

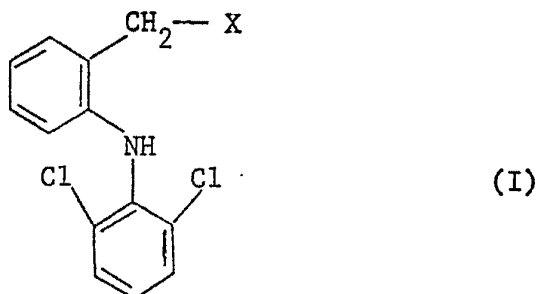
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

Gomez-Acebo

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de un derivado del ácido fenilacético. El ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético, especialmente en forma de su sal sódica, ha alcanzado, debido a su eficacia an-
 5 flogística y antireumática, fuerte importancia como sustancia activa para medicamentos correspondientes. Procedimientos para su obtención se describen, por ejemplo, en las patentes inglesas nº 1 139 332 y 1 183 968, así como en las correspondientes patentes de otros países.

10 El objeto de la presente invención es ahora un nuevo procedimiento para la obtención del ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético y sus sales con bases. Este procedimiento se caracteriza, porque un compuesto de fórmula general I



15 donde X significa el resto furilo, un resto 5-formil-2-furilo en caso dado acetalizado o el resto vinilo, se somete a una reacción de disociación oxidativa y el ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético formado, en caso deseado, se transforma en una sal con una base.

20 En los compuestos de partida de fórmula general I con tiene un resto 5-formil-2-furilo acetalizado, por ejemplo, un grupo formilo en forma de un dialquilo inferior-acetal, tal como dimetilacetal, dietilacetal, etc. o en forma de un alquileo inferior-acetal, tal como stilenacetal, propilenacetal, trime-

tilenscetal, etc.

La disociación oxidativa según la presente invención se realiza con ayuda de un medio de oxidación, tal como por ejemplo, ozono, peróxido de hidrógeno, aire, sales del ácido permangánico, del ácido crómico o del ácido metaperiódico y similares. Se deja actuar, por ejemplo, primeramente ozono, preferentemente bajo enfriamiento, sobre un compuesto de fórmula general I y, en caso necesario, se termina la reacción de disociación mediante adición de un ulterior medio de oxidación, tal como, por ejemplo, de una sal del ácido permangánico o peróxido de hidrógeno.

En especial, sobre un compuesto de fórmula I, donde X representa el resto 2-furilo o un resto 5-formil-2-furilo acetalizado en la forma arriba indicada, en un disolvente que no retarde la reacción, tal como acetona, metiletilcetona, dicloroetano, tolueno, piridina o similares, a una temperatura entre -70°C hasta $+50^{\circ}\text{C}$, ó, en caso de que X signifique el resto 2-furilo hasta a temperatura ambiente, se deja reaccionar ozono durante 1 hasta 10 minutos, especialmente durante 4-5 minutos y, con mayores cantidades también durante un tiempo más largo, directamente a continuación se agrega un medio de oxidación, tal como una sal del ácido permangánico, por ejemplo, permanganato potásico, o peróxido de hidrógeno, junto con agua o una solución acuosa alcalina, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido sódico, y la mezcla obtenida se deja reaccionar, preferentemente bajo agitación, a una temperatura entre -40°C y temperatura ambiente durante unos 10 minutos hasta 5 horas, preferentemente unos 30 minutos hasta 5 horas. El ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético formado se puede separar a continuación según métodos usuales y/o transformar en una sal

con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo, en la sal sódica.

El compuesto de fórmula general I, donde X significa el resto vinilo, se oxida esencialmente en igual forma, efectuándose en caso necesario la oxidación ulterior del producto de ozonización, por ejemplo, mediante una sal del ácido permangánico, tal como permanganato potásico, a temperatura superior a la del ambiente, por ejemplo, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, lo que, sin embargo, también es posible en la oxidación ulterior de los productos de reacción obtenidos de otros productos de partida.

El producto de partida con el resto 2-furilo como X, la 2,6-dicloro-2'-furfuril-difenilamina se puede obtener a su vez en forma sencilla por reducción de 2,6-dicloro-2'-furfuroil-difenilamina según los métodos de Wolff-Kishner, Clemmensen, Bouveault-Blanc y procedimientos de reducción similares.

Si la obtención se realiza según el procedimiento de Wolff-Kishner se emplean preferentemente 1 a 10 moles, especialmente 3 a 5 moles de hidrazina por mol de 2,6-dicloro-2'-furfuroil-difenilaminas en presencia de etilenglicol, dietilenglicol o trietilenglicol a una temperatura de 80 a 200°C, preferentemente 130 hasta 170°C. La 2,6-dicloro-2'-furfuroil-difenilamina, hasta ahora asimismo descrita, se puede obtener fácilmente haciendo reaccionar ácido N-(2,6-diclorofenil)-antra-nílico en un disolvente similar a éter, por ejemplo, en dioxano o similares, especialmente en dietiléter o tetrahidrofurano, a una temperatura entre -40°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente empleado, preferentemente a 0°C hasta temperatura ambiente, con furillitio.

Los productos de partida con un grupo 5-formil-2-fu-

rilo acetalizado como X se obtienen por reacción del compuesto de Grignard de un acetal correspondiente de un 5-halógeno-2-furaldehído, por ejemplo, de un acetal del 5-bromo- ó 5-iodo-2-furaldehído y magnesio en un disolvente en forma de éter, tal como tetrahidrofurano o dietiléter, con 2-(clorometil)-2',6'-diclorodifenilamina. Preferentemente se efectúa la reacción bajo calentamiento durante 1 - 3 horas. Los acetales así obtenidos se pueden transformar, por ejemplo, por hidrólisis a temperatura ambiente, en presencia de ácido sulfúrico diluido, ácido clorhídrico diluido o medios similares, en el compuesto de fórmula I con grupo 5-formil-2-furilo libre como resto X.

La N-(o-alilfenil)-2,6-dicloroanilina, el compuesto de fórmula I con el resto vinilo como X, se puede obtener, por ejemplo, por reacción del compuesto de Grignard obtenido de un haluro de vinilo, por ejemplo, bromuro de vinilo y magnesio en un disolvente similar a éter, tal como tetrahidrofurano o dietiléter, con 2-(clorometil)-2',6'-dicloro-difenilamina a temperatura más elevada.

Los ejemplos a continuación explican con más detalle la realización del procedimiento de la presente invención sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

En una solución de 0,2 g de 2,6-dicloro-2'-furfuril-difenilamina se introduce ozono a una temperatura de -50° hasta -40° durante 4 minutos. Directamente a continuación se agregan 0,1 cc de peróxido de hidrógeno, 0,4 cc de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y 0,2 cc de agua y la mezcla obtenida se agita durante 3 horas mientras la temperatura sube len

tamente de -40° a temperatura ambiente. Después se evapora la acetona a presión más reducida. Al residuo se le agregan 2 cc de agua, 0,5 cc de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y 5 cc de acetato de etilo. La fase acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado cristalino formado se separa por filtración. Mediante recristalización del producto de filtración en una mezcla de éter y hexano se obtiene el ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético, que funde a $156 - 157^{\circ}$.

10 El producto de partida se obtiene como sigue:

a) A 260 cc de una solución al 10 % de n-butillitio en hexano se gotea bajo constante agitación una solución de 42,5 g de furano en 100 cc de éter y 50 cc de tetrahidrofurano. A la solución de furillitio obtenida se gotea en el transcurso de 2 horas a temperatura ambiente y bajo agitación una solución de 35,2 g de ácido N-(2,6-diclorofenil)-antranílico en 300 cc de tetrahidrofurano. La mezcla obtenida se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se mezcla con 150 cc de éter y 250 cc de agua. La capa orgánica se separa, se lava con agua y se seca. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recristaliza en diisopropiléter con lo que se obtiene la 2,6-dicloro-2'-furfuroil-difenilamina del p.f. $129 - 130^{\circ}$ en forma de agujas amarillas.

b) Una mezcla de 1,0 g de 2,6-dicloro-2-furfuroil-difenilamina, 4 cc de hidrato de hidrazina al 100 % y 10 cc de dietilenglicol se agita primeramente durante 3 horas a 120° y después en un aparato provisto de separador de agua aún durante $4\frac{1}{2}$ horas a 160° . Después de enfriar se agregan 60 cc de agua y la mezcla obtenida se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y se seca, y el disolvente se se-

para por destilación. Mediante separación cromatográfica del residuo en gel de sílice se obtiene la 2,6-dicloro-2'-furfuril-difenilamina como líquido incoloro. Su espectro infrarrojo muestra una absorción correspondiente al grupo NH en 3320 cm^{-1} y el espectro RMN una punta de metileno en 4,02 ppm.

Ejemplo 2

En una solución de 0,6 g de 5-(2-(2,6-dicloroanilino)-bencil)-2-furaldehído en 10 cc de acetona se introduce a -50 hasta -40° bajo agitación ozono durante 3 minutos. Después se le agregan a la mezcla de reacción 0,3 cc de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno, 2 cc de solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y 2 cc de agua. La mezcla obtenida se agita hasta que se haya enfriado a temperatura ambiente. Se evapora entonces la acetona bajo presión reducida y el residuo, en lo posible, se disuelve en agua y lo insoluble se retira por extracción con benceno. La solución acuosa se enfría con hielo y se acidifica con ácido acético. El precipitado cristalino obtenido se separa por filtración, se seca y se recristaliza en una mezcla de éter de petróleo y éter, obteniéndose 0,45 g del ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético del p.f. $156 - 158^{\circ}$.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) En un matraz de cuatro cuellos se introducen 0,32 g de magnesio y 0,5 cc de tetrahidrofurano anhidro y se agregan 5 - 6 gotas de 5-iodo-2-furaldehído-dietilacetal y 2 - 3 gotas de ioduro metílico. La mezcla se deja reposar hasta que comience la reacción. Entonces se agita y al mismo tiempo se mantiene la temperatura en $20 - 30^{\circ}$. Bajo agitación se gotea una solución de 3,9 g de 5-iodo-2-furaldehído-dietilacetal en tetrahidrofurano anhidro. Terminado el goteado se agita la mez-

cla obtenida durante una hora a 40° y después se enfría a temperatura ambiente. Se agrega una solución de 1,7 g de 2'-(clorometil)-2',6'-dicloro-difenilamina en 15 cc de tetrahidrofurano y la mezcla obtenida se hierve durante una hora bajo reflujo y se agita. Seguidamente se vierte la mezcla de reacción líquida en una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se agita a conciencia.

La capa de tetrahidrofurano se separa y la capa acuosa se extrae con diisopropiléter. Los extractos se reúnen con la capa de tetrahidrofurano, se lava a fondo con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre carbonato potásico anhidro. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el residuo se mezcla con 3 cc de ácido sulfúrico 0,1-n. Después se agrega etanol bajo agitación hasta obtenerse una mezcla homogénea y esta última se deja reposar durante la noche. Seguidamente se concentra por evaporación bajo presión reducida, se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se seca sobre carbonato potásico anhidro. El cloroformo se separa por destilación y el residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, sirviendo una mezcla 3:1 de cloroformo y n-hexano como disolvente y eluyente. El eluido se evapora bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en diisopropiléter. Se obtienen así 1,6 g de 5- $\sqrt{2}$ -(2,6-dicloro-anilino)-bencil-2-furaldehído como cristales blancos del p.f. 93 - 94°.

Ejemplo 3

En un matraz de cuatro cuellos, de 500 cc de capacidad, dotado de agitador, tubería de introducción de gas y ter-

mómetro se introduce en una solución de 34,6 g de 5- $\sqrt{2}$ -(2,6-dicloroanilino)-bencil-2-furaldehído en 350 cc de acetona durante 110 minutos ozono al 4 % con una velocidad de flujo de 1 litro por minuto, agitándose el contenido del matraz y manteniéndole por enfriamiento en -40° . Se agregan entonces 20 cc de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno y a continuación se gotean 150 cc de solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico en el transcurso de una hora a -40° hasta -20° . La mezcla de reacción obtenida se deja reposar durante 3 - 4 horas y seguidamente se evapora la acetona bajo presión reducida. El residuo aún caliente se agita con 100 cc de tolueno y la mezcla obtenida se agita bajo enfriamiento con hielo durante otras 2 - 3 horas. Seguidamente se separa la sustancia separada por filtración, se lava con 10 cc de agua fría y se recristaliza en agua. Se obtienen así 23,2 g de sal sódica del ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético como cristales blancos, coposos, que funden a $271 - 273^{\circ}$ (baño de silicona) bajo descomposición.

El producto de partida se obtiene como sigue:

En un matraz de cuatro cuellos de 300 cc de capacidad se agregan a 3,65 g de magnesio activado con yodo 7 cc de tetrahidrofurano anhidro, 1,5 g de 5-bromo-2-furaldehído-dietilacetil y 2 - 3 gotas de yoduro metílico y la mezcla se deja reposar hasta que se inicie la reacción. Después se agita la mezcla y se gotea una solución de 35,9 g de 5-bromo-2-furaldehído-dietilacetil en 120 cc de tetrahidrofurano a $20 - 30^{\circ}$. Terminado el goteado se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta terminar la reacción, lo que dura unas 2 horas. Seguidamente se agregan 0,6 g de yoduro de cobre(I) y la mezcla de reacción se enfría a 5° . Se agrega entonces una solución

de 28,7 g de 2-(clorometil)-2',6'-dicloro-difenilamina en 60 cc de tetrahidrofurano sin influenciar el calentamiento que se presenta. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 30 minutos hasta hervir bajo reflujo y al mismo tiempo se agita. Los disolventes se separan por destilación bajo presión reducida y el residuo se mezcla con 550 cc de diisopropiléter y 300 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se mezcla con 550 cc de n-hexano caliente y se deja reposar durante unas 15 horas. Seguidamente se decanta la capa superior y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 300 cc de etanol, se mezcla con 35 cc de ácido sulfúrico 0,1-n, se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente, se concentra por evaporación a presión reducida y después se extrae con 300 cc de cloroformo. El extracto se lava con solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y después se seca. El cloroformo se separa por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de columna simplificada empleando 150 g de gel de sílice y una mezcla 1:2 de cloroformo y n-hexano como disolvente y eluyente. Del eluado se evaporan los disolventes bajo presión mas reducida y el residuo se recristaliza en diisopropiléter. Se obtienen así 27,6 g de 5-(2-(2,6-dicloroanilino)-bencil)-2-furaldehído del p.f. 91 - 93°C.

Ejemplo 4

En una solución de 2,0 g de 5-(2-(2,6-dicloroanilino)-bencil)-2-furaldehído en 30 cc de acetona se introduce ozo

no bajo agitación a -40° durante 19 minutos (0,64 mmoles de ozono/minuto). A continuación se agregan 1,2 cc de peróxido de hidrógeno al 30 % así como gota a gota a -40° hasta -20° durante 45 minutos 8,7 cc de solución al 10 % de carbonato sódico.

5 La mezcla se agita durante dos horas a $10 - 20^{\circ}$. La acetona se separa por destilación bajo presión reducida, el residuo acuoso se mezcla con 6 cc de tolueno y la mezcla se agita durante 3 horas a $0 - 5^{\circ}$. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con una mezcla de tolueno-éter. Los cristales se recristalizan en 6 cc de agua, obteniéndose la sal sódica del ácido (2,6-dicloroanilino)-fenilacético del p.f. $273 - 279^{\circ}$ (bajo descomposición).

El producto de partida se obtiene como sigue:

15 a) Se mezcla una mezcla de 47,0 g de ortoformiato de trietilo y 38,2 g de 5-bromo-2-furaldehído en 64 cc de etanol absoluto bajo agitación y conduciendo a través nitrógeno con 2,1 cc de una solución absoluta de etanol, saturada con hidrógeno clorado. La solución se hierve durante 90 minutos bajo reflujo y bajo presión reducida se evapora hasta sequedad. El residuo se destila en el tubo esférico obteniéndose el 5-bromo-2-furaldehído-dietilacetal del p.eb. $60^{\circ}/0,05$ Torr como aceite incoloro.

25 b) 365 mg de magnesio se introducen en el matraz y se activan con iodo. Después se agregan 0,7 cc de tetrahidrofurano anhidro, 2 gotas de ioduro metílico y 0,15 g de 5-bromo-furan-2-furaldehído-dietilacetal. Después de iniciarse la reacción se gotea a $25 - 30^{\circ}$ una solución de 3,59 g de 5-bromo-2-furaldehído-dietilacetal en 12 cc de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agita durante una hora a 25° , se enfría a 5° y se
30 mezcla con 60 mg de ioduro de cobre(I) así como, gota a gota, con

una solución de 2,87 g de 2-(clorometil-2',6'-dicloro-difenil-
amina en 6 cc de tetrahidrofurano anhidro. A continuación se
calienta la mezcla durante 30 minutos bajo reflujo y se evapora
bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se mezcla
5 con 60 cc de diisopropiléter y 30 cc de solución acuosa de clo-
ruro amónico. Después de agitar bien se separa la fase orgáni-
ca, se lava con solución al 5 % de bicarbonato sódico, se se-
ca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se mezcla con
55 cc de n-hexano hirviendo. Se deja reposar durante 15 horas,
10 la solución se decanta del residuo sólido y se concentra bajo
11 Torr hasta sequedad. El residuo se mezcla con 30 cc de eta-
nol así como 3,5 cc de ácido sulfúrico 0,1-n. La solución se
deja reposar durante 40 minutos a temperatura ambiente, se con-
centra por evaporación a presión más reducida y el residuo se
15 extrae con 30 cc de cloroformo. La fase orgánica se lava con
solución 0,5-n de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre
sulfato de magnesio y se evapora. El residuo, un aceite marrón,
se cromatografía en 20 g de gel de sílice. Las fracciones 2 -
16, eluidas con una mezcla de cloroformo-hexano (1:2) se evapo-
20 ran y se cristaliza en éter. Se obtiene así el 5- $\sqrt{2}$ -(2,6-diclo-
roanilino)-bencil $\sqrt{7}$ -2-furaldehído del p.f. 90 - 92°.

Ejemplo 5

En una solución de 0,5 g de N-(o-alilfenil)-2,6-di-
cloroanilina en 10 cc de acetona se introduce bajo agitación a
25 -50 hasta -40° durante 7 minutos oxígeno ozonizado. Después se
agregan 0,5 g de permanganato potásico y la mezcla obtenida se
deja reaccionar primeramente durante una hora a temperatura am-
biente y después aún durante una hora a temperatura de ebulli-
ción bajo reflujo. La mezcla de reacción líquida se filtra y el

producto filtrado, compuesto de dióxido de manganeso, se lava a fondo con agua caliente. El filtrado se concentra y el concentrado se mezcla con agua y tolueno. A esta mezcla se agregan bajo calentamiento algunas gotas de solución acuosa al 10 %
5 de hidróxido sódico. La capa acuosa se separa y se neutraliza bajo enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado cristalino obtenido se separa por filtración, se suspende en una reducida cantidad de agua y se pone fuertemente alcalino con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico.
10 La solución alcalina se enfría con hielo y los cristales precipitados se separan por filtración. Se obtiene así la sal sódica del ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético como cristales blancos del p.f. 281 - 284°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

15 a) En un matrás de cuatro cuellos, seco, se activan 2,72 g de magnesio mediante con poco iodo a 50°. Seguidamente se agregan 5 cc de tetrahidrofurano y a continuación 2 cc de una solución de 12 g de bromuro de vinilo en 54 cc de tetrahidro
20 furano. Se agregan entonces 1 - 2 gotas de ioduro metílico y tan pronto como por esta razón se haya iniciado la reacción se agrega lentamente, bajo agitación y manteniendo una temperatura de 40 - 45° la restante parte de la solución de bromuro de vinilo arriba mencionada. La mezcla de reacción obtenida se agita aún durante otros 30 minutos a 50°. Seguidamente se agregan 0,3
25 g de ioduro de cobre(I) y a continuación, bajo agitación, en el transcurso de 30 minutos una solución de 16,1 g de 2-(clorometil)-2',6'-dicloro-difenilamina en 55 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después se hierve la mezcla de reacción para completar la reacción aún durante 30 minutos bajo reflujo. Después de en-
30 friar se agrega una solución saturada de cloruro amónico y la

capa de tetrahidrofurano se separa, se seca y se concentra bajo presión más reducida. Mediante recristalización del residuo en n-hexano se obtiene la N-(o-alilfenil)-2,6-dicloroanilina del p.f. 62-64°.

5 Ejemplo 6

En una solución de 1,0 g de 2-alil-2',6'-dicloro-difenilamina en 20 cc de acetona se introduce bajo agitación, a -40°, durante 11 minutos una mezcla de ozono-oxígeno (0,635 mmol de ozono/minuto). Se agregan entonces a -35°, bajo agitación, 1,0 g de permanganato potásico, la suspensión se agita durante una hora a temperatura ambiente y durante una hora más a 60°. Después se separa por filtración del dióxido de manganeso y se lava con poca acetona y 40 cc de agua caliente. El filtrado se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se mezcla con 12 cc de agua, 10 cc de tolueno y 1 cc de solución al 10 % de hidróxido sódico. La mezcla se calienta a 55° y se filtra a través de una capa de Hyflo. La fase acuosa se separa del filtrado y a 0° se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El aceite precipitado se disuelve en éter. La fase etérica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo 11 Torr hasta sequedad. El residuo se disuelve en 1,5 cc de solución al 10 % de carbonato sódico y la solución se enfría con lo que cristaliza la sal sódica del ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético, p.f. 269-274°.

25 El producto de partida se obtiene como sigue:

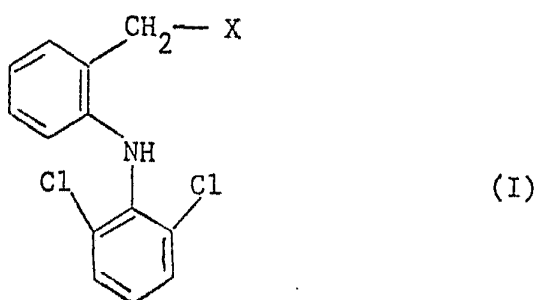
a) 1,36 g de magnesio se introducen en un matraz y se activan con iodo. El magnesio activado se mezcla con 2,5 cc de tetrahidrofurano anhidro y a continuación, gota a gota, a 35°, con aproximadamente 1/10 de una solución de 6,0 g de bro-

muro de vinilo en 28 cc de tetrahidrofurano anhidro. Mediante
adición de 2 gotas de ioduro metílico se inicia la reacción
y la restante solución de bromuro de vinilo se gotea a 40 -45°. Se agita la mezcla durante 30 minutos a 50°, se mezcla con 0,15
5 g de ioduro de cobre(I) y a 30-40° con una solución de 8,05 g
de 2-(clorometil)-2',6'-dicloro-difenilamina en 28 cc de tetra-
hidrofurano anhidro. Después se hierve la mezcla durante 30 mi-
nutos bajo reflujo, se enfría y se mezcla con 50 cc de solución
10 saturada de cloruro amónico. Se filtra a través de una capa de
Hyflo, la fase orgánica se separa del filtrado, se lava con so-
lución de cloruro amónico, se seca sobre sulfato de magnesio y
se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo,
un aceite marrón, se cristaliza en éter y el producto secunda-
rio que así se obtiene se separa por filtración. El filtrado
15 se evapora y el residuo se cristaliza en n-hexano, obteniéndose
se la 2-alil-2',6'-dicloro-difenilamina del p.f. 52 - 57°.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
20 principio fundamental.

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de un derivado del ácido fenilacético, caracterizado porque un compuesto de fórmula general I



donde X significa el resto 2-furilo, un resto 5-formil-2-furilo en caso dado acetalizado ó el resto vinilo, se somete a una reacción de disociación oxidativa y el ácido o-(2,6-dicloroanilino)-fenilacético formado en caso deseado se transforma en una sal con una base.

10

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea el compuesto de fórmula general I donde X significa el resto 2-furilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general I donde X significa un resto 5-formil-2-furilo.

15

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque como producto de partida se emplea el 5-[2-(2,6-dicloroanilino)-bencil]-2-furaldehído.

20

ME

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea el compuesto de fórmula general I donde X significa el resto vinilo.

5 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como medio de oxidación se emplea ozono.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la disociación oxidativa se efectúa dejando actuar primeramente ozono sobre un compuesto de fórmula general I y la reacción de disociación se completa mediante adición
10 de un ulterior medio de oxidación.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque como ulterior medio de oxidación se emplea una sal del ácido permangánico.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7,
15 caracterizado porque como ulterior medio de oxidación se emplea peróxido de hidrógeno.

10. Procedimiento para la obtención de un derivado del ácido fenilacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20 Esta memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 MAR 1977

CIBA-GEIGY AG.

m/e

[Handwritten signature]