

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

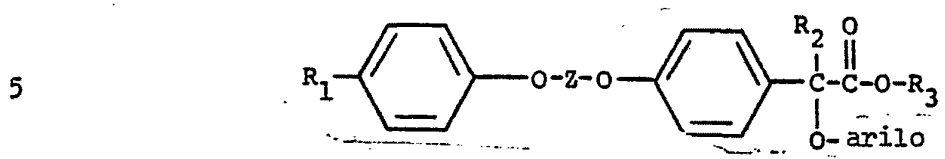
(19) ES	(11) NUMERO 469.496	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION 5-5-78		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

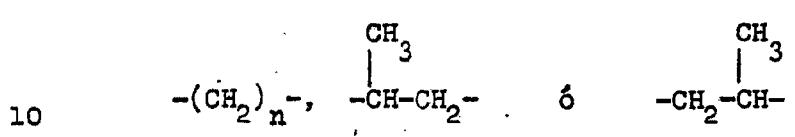
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 794.510	(32) FECHA 6 de mayo de 1.977	(33) PAIS EE.UU. de A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar ácidos y ésteres 2-ari-loxi-2-(para-fenoxialcoxi)fenilacéticos sustituidos.		
(71) SOLICITANTE (S) AMERICAN CYANAMID COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.		
(72) INVENTOR (ES) Francis Joseph McEvoy, Jay Donald Albright.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.		

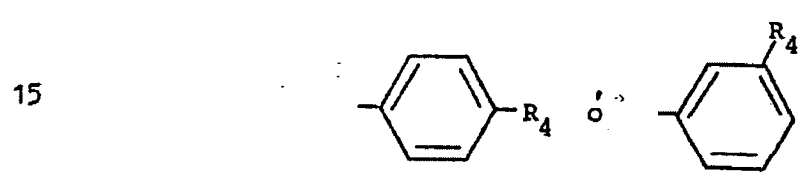
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos ácidos y ésteres 2-ariloxi-2-(para-fenoxialcoxi)fenilacéticos sustituidos, de la siguiente fórmula estructural:



en la que R_1 es fluor, cloro, trifluorometilo o terc-butilo; R_2 es hidrógeno o alquilo de cadena recta con hasta 6 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno o alquilo con hasta 4 átomos de carbono; Z es un radical divalente de fórmulas:



en donde n es el entero 1, 2 ó 3; y arilo es 3,4-dimetilfenilo, 3-metil-4-clorofenilo, 2-cloro-4-terc-butilfenilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo o mitades de fórmulas:



en donde R_4 es hidrógeno, cloro, ciano, alquilo con hasta 4 átomos de carbono, trifluorometilo, fenoxi, benciloxi o ciclohexilo. La invención incluye también nuevas composiciones de materia que contienen a los compuestos anterior-

mente definidos, útiles como agentes hipolipidémicos, así como el método para rebajar esterol del suero.

5 Se ha dedicado un esfuerzo considerable en los últimos años para obtener sustancias que sean de utilidad en el tratamiento de la hiperlipidemia, un estado asociado con elevados niveles en la sangre de colesterol, fosfolípidos y/o triglicéridos.

Este estado viene asociado con diversas enfermedades, siendo una de las más serias la aterosclerosis.

10 Los medicamentos usados para rebajar los niveles en sangre de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos se denominan productos hipolipidémicos. En la actualidad se dispone de tres agentes principales disminuidores del nivel de lípidos, a saber clofibrato, D-tiroxina, y ácido nicotínico.

15 R.I. Levy y D.S. Fredrickson, Post-graduate Medicine, Vol. 47, páginas 130-136 (1970). La reducción de esterol del suero es altamente deseable desde el punto de vista clínico puesto que practicamente la totalidad de los estudios principales registrados en la literatura indican que

20 una elevada concentración de esterol en suero está directamente relacionada con el desarrollo de la aterosclerosis. De los tipos clínicos de hiperlipoproteinemias descritos hasta la fecha, los lípidos principales encontrados en niveles anormales son esterol y triglicéridos. Los compuestos

25 de esta invención son capaces de rebajar ambas fracciones de lípidos en la sangre así como el nivel de fosfolípidos,

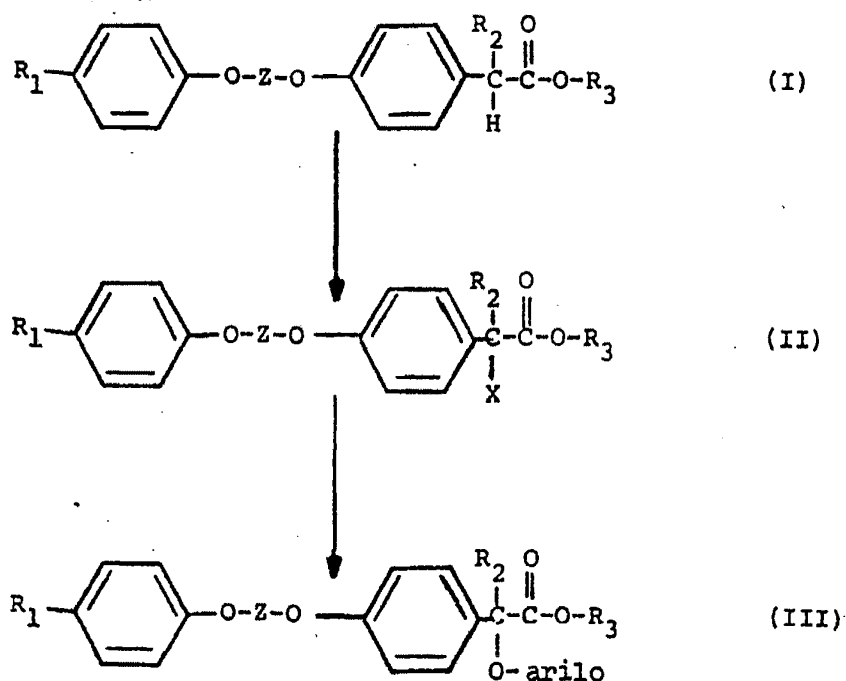
que constituyen la tercera fracción principal de lípidos en la sangre.

Los nuevos compuestos de esta invención se obtienen generalmente como materiales cristalinos de color blanco a amarillo pálido que tienen puntos de fusión característicos y que pueden purificarse mediante recristalización en los disolventes orgánicos comunes tales como metanol, etanol, hexano, acetato de etilo y similares. Algunos de los nuevos compuestos de esta invención solamente pueden obtenerse como aceites incoloros, de color amarillo pálido o de color canela, con espectros de absorción característicos. Los nuevos compuestos de esta invención son apreciablemente solubles en disolventes orgánicos polares tales como cloroformo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, pero son relativamente insolubles en agua. Las sales catiónicas de los compuestos, cuando R_3 es hidrógeno, son en general sólidos cristalinos de color blanco a amarillo, con puntos de fusión y espectros de absorción característicos. Dichas sales son relativamente solubles en agua, metanol y etanol, pero son relativamente insolubles en los disolventes orgánicos no polares tales como benceno y éter dietílico.

Igualmente, dentro del alcance de la presente invención se encuentran las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los nuevos compuestos de la inven-

ción cuando R_3 es hidrógeno. Los cationes abarcados en estas sales incluyen, por ejemplo, los cationes metálicos no tóxicos tales como ión sodio, ión potasio, ión calcio e ión magnesio así como las sales de aminas con bases orgánicas tales como amoniaco, metilamina, dimetilamina, 5 trialquil(inferior)aminas, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc., piridina, piperidina, 2-hidroxi-etilamina, tris(2-hidroxi-etil)amina, procaina y similares.

10 Los nuevos compuestos de esta invención se pueden preparar facilmente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



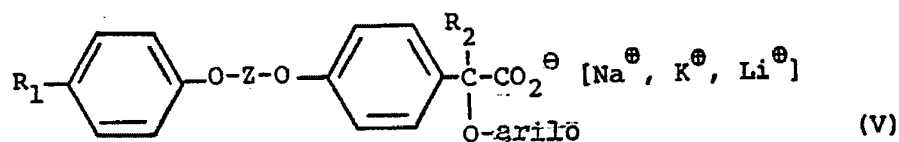
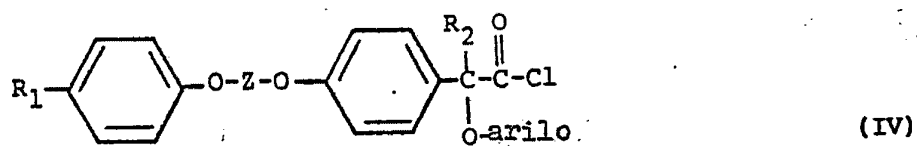
en donde X es cloro o bromo y R_1 , R_2 , R_3 , Z y arilo se definen como anteriormente. De acuerdo con el esquema de reacción anterior, se trata un ácido o éster 2-(para-fenoxialcoxi)-fenilacético (I) adecuadamente sustituido con un agente halogenante, para proporcionar el producto intermedio de ácido o éster 2-halo-2-(para-fenoxialcoxi)-fenilacético (II). Esta alfa-halogenación de los materiales de partida (I) se puede efectuar con reactivos tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloro, bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Las alfa-halogenaciones con N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida se realizan mejor sobre los ésteres (I), R_3 = alquilo inferior) por calentamiento a la temperatura de reflujo en disolventes inertes tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares. La reacción puede catalizarse por adición de cloruro de hidrógeno en la halogenación con N-clorosuccinimida y por adición de bromuro de hidrógeno en la halogenación con N-bromosuccinimida. Las halogenaciones se terminan generalmente en el espacio de 3 a 24 horas, si bien ciertas halogenaciones pueden requerir tiempos de reacción mayores. Estas alfa-halogenaciones pueden catalizarse también con metales pesados tales como, por ejemplo sales de níquel y talio. Los intermediarios alfa-halo (II) pueden prepararse también haciendo reaccionar los ácidos (I, R_3 = hidrógeno) con cloruro de tionilo

o con otro reactivo formador de cloruro de ácido, para formar los correspondientes cloruros de ácido, efectuándose entonces la halogenación con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloro, bromo o cloruro de sulfurilo, para dar los cloruros de ácido 2-halo-2-(para-fenoxiaceti)fenilacético. La reacción de estos últimos con alcanos inferiores proporciona los intermediarios (II', R₃ = alquilo inferior) mientras que la reacción con agua proporciona los intermediarios (II, R₃ = hidrógeno).

Los intermediarios (II) se hacen reaccionar con compuestos fenólicos de fórmula aril-OH en donde arilo se define como anteriormente, para dar los nuevos compuestos (III) de esta invención. Esta reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte tal como un alcohol inferior, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, xileno, tolueno, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida y similares, a la temperatura de reflujo, en presencia de una base, para convertir primero el compuesto fenólico al correspondiente fenóxido. Para la preparación de los fenóxidos se pueden emplear bases tales como alcóxidos inferiores de sodio, hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares. El desplazamiento del átomo de alfa-halógeno mediante un fenol adecuado se realiza mejor en tetrahidrofurano en reflujo, metanol en reflujo o metanol/benceno en reflujo, durante 3-24 horas, con metóxido sódico o hidruro sódico como base. Alternati-

vamente, la reacción de desplazamiento se puede realizar en acetona en reflujo durante 5-30 horas, empleando como base carbonato potásico.

5 Los nuevos ésteres de esta invención (III, R_3 = alquilo inferior) se pueden preparar fácilmente por reacción de los cloruros de ácidos (IV) con un alcohol inferior adecuado .



10 Alternativamente, los nuevos ésteres de la presente invención (III, R_3 = alquilo inferior) se pueden preparar por reacción de un éster de metilo (III, R_3 = metilo) con otro alcohol inferior según una reacción de transesterificación. La reacción de un haluro de alquilo

inferior adecuado con una sal de ácido carboxílico (V) produce también los nuevos ésteres de esta invención. Esta reacción se efectúa mejor en un disolvente tal como hexa-
5 metilfosforamida a una temperatura de 50 a 150°C aproximadamente, durante un periodo de tiempo de 1 a 18 horas o más.

Se desconoce el mecanismo de acción de los ácidos y ésteres 2-ariiloxi-2-(para-fenoxialcoxi)fenilacéticos de la invención. Sin embargo, los nuevos compuestos
10 de la invención poseen actividad lipolipidémica, tal y como se ha determinado mediante experimentación en animales, del siguiente modo. Los compuestos bajo estudio se administran oralmente en mezcla con la dieta a grupos de 2-6 ratas macho, Cobs CD de Charles River. Un grupo de
15 control de 6-8 ratas se mantiene solamente con la dieta. Los grupos del ensayo se mantienen con la dieta más el porcentaje indicado en peso del compuesto. Después de 5 días de tratamiento, se determinan las concentraciones de esterol en suero mediante un método automatizado basado
20 en el procedimiento de J. Levine y B. Zak, Clin. Chem. 10, 381 (1964). Los triglicéridos en suero se estiman mediante un método automático basado en el procedimiento de R.P. Noble y F.M. Campbell, Clin. Chem. 16, 166 (1970). En estos ensayos, se considera que un compuesto tiene acti-
25 vidad hipolipidémica en el caso de que rebaje los niveles

de esteroles en suero en un 15% o más por debajo del nivel de los controles y/o rebaje los niveles de triglicéridos en suero en un 25 o más por debajo de dichos controles. En la siguiente Tabla 1 se indican los resultados obtenidos en este ensayo con compuestos típicos de la invención, con un nivel de dosificación en la dieta de 0,1 % en peso.

TABLA I

Compuesto	Dosis % en dieta	% disminución	
		Esterol	Triglicérido
(p-clorofenoxi) { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acetato de metilo	0,1	36	37
(p-terc-butilfenoxi) { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acetato de metilo	0,1	31	53
Acido (3,4-dimetilfenoxi) { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acético	0,1	37	64
Acido (m-terc-butilfenoxi) { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acético	0,1	20	52
Acido (α,α,α-trifluor-p-toliloxi) { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acético	0,1	27	62
Acido [p-(benciloxi)fenoxi] { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acético	0,1	19	72
Acido (α,α,α-trifluor-m-toliloxi) { p- [(p-clorofenoxi) metoxi] / fenil } acético	0,1	18	54
(p-terc-butilfenoxi) { p- [2-(p-terc-butilfenoxi) etoxi] / fenil } acetato de metilo	0,1	17	50
(p-clorofenoxi) { p- [2-(p-clorofenoxi) etoxi] / fenil } acetato de metilo	0,1	18	31
(p-ciclohexilfenoxi) { p- [2-(p-clorofenoxi) etoxi] / fenil } acetato de metilo	0,1	8	53

TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis % en dieta	% disminución	
		Esterol	Triglicérido
(α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p- β - -(p-clorofenoxi)etoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	25	70
Acido (p-terc-butilfenoxi){p- β -(p- clorofenoxi)propoxi/phenil} acético	0,1	25	58
(p-terc-butilfenoxi){p- β -(p-clorofe- nox)propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	33	55
(p-clorofenoxi){p- β -(p-clorofenoxi)- propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	15	50
(4-cloro-3-metilfenoxi){p- β -(p-cloro- fenoxi)propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	14	51
(5-indaniloxi){p- β -(p-clorofenoxi)- propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	15	47
(p-benciloxifenoxi){p- β -(p-cloro- fenoxi)propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	14	49
(p-fenoxifenoxi){p- β -(p-clorofenoxi)- propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	22	49
(p-ciclohexilfenoxi){p- β -(p-clorofeno- xi)propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	14	50
(α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p- β - (p-clorofenoxi)propoxi/phenil} acetato de metilo	0,1	20	53
Acido [p-(benciloxi)fenoxi]{p- β -(p- clorofenoxi)propoxi/phenil} acético	0,1	41	64
Acido (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi) {p- β -(p-clorofenoxi)propoxi/phenil} acético	0,1	19	40

TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis % en dieta	% disminución	
		Esterol	Triglicérido
Acido (α, α, α -trifluor-m-tolil-oxi) $\{p-\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/ $\sqrt{7}$ -fenil $\}$ acético	0,1	21	31
Acido (m-clorofenoxi) $\{p-\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/ $\sqrt{7}$ -fenil $\}$ acético	0,1	18	21
Acido (α, α, α -trifluor-p-tolil-oxi) $\{p-\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/ $\sqrt{7}$ -fenil $\}$ acético	0,1	19	51
Acido (p-clorofenoxi) $\{p-\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/ $\sqrt{7}$ -fenil $\}$ acético	0,1	25	58
Acido (p-terc.-butilfenoxi) $\{p-\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoksi/ $\sqrt{7}$ -fenil $\}$ acético	0,1	28	67
Acido (α, α, α -trifluor-p-tolil-oxi) $\{p-\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoksi/ $\sqrt{7}$ -fenil $\}$ acético	0,1	28	39

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la invención son altamente útiles como agentes hipolipémicos en mamíferos, cuando se administran oralmente en cantidades que oscilan entre 5 y 300 mg aproximadamente por kg de peso corporal y por día. Una dosificación preferida para lograr resultados óptimos, sería la de 2 a 30 mg aproximadamente por kg de peso corporal y por día, utilizándose de forma tal dichas unidades de dosificación que se administre, en un periodo de 24 horas, un total de 35 mg a 2,8 g aproxima-

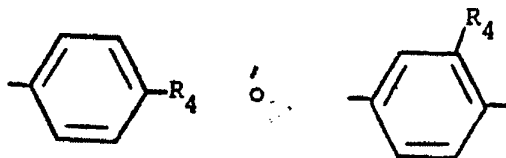
damente de compuesto para un sujeto con un peso corporal de aproximadamente 70 kg.

Los compuestos hipolipémicos de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o bien se pueden incluir en cápsulas de gelatina dura o blanda, o bien pueden comprimirse en tabletas, o bien pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, las mezclas se pueden incorporar con excipientes y utilizarse en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos y similares. Tales composiciones y preparados deben contener por lo menos 0,1 % del agente hipolipémico. El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones y preparados puede variarse naturalmente y convenientemente puede estar comprendido entre 5 y 25 % aproximadamente del peso de la unidad. La cantidad de mezcla en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones o preparados preferidos según esta invención, se obtienen de modo que una unidad de dosificación oral contenga entre 1 y 500 mg aproximadamente de agente hipolipémico.

Las tabletas, comprimidos, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también las siguientes sustancias: un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón

de maíz o gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina, o bien un agente sazonante tal como menta, aceite de pirola o un sazonante de cereza. Cuando la unidad de dosificación es una cápsula, la misma puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o con el fin de modificar por otra parte la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden revestirse con shellac, azúcar o con ambos. Un jarabe o elixir puede contener las mezclas activas, sucrosa como agente edulcorante, metil- y propil-parabenos como agentes preservativos, un colorante y un sazonante tal como cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material usado en la preparación de la unidad de dosificación, en sus diversas formas, debe ser farmacéuticamente puro y prácticamente no tóxico en las cantidades empleadas.

Compuestos preferidos, obtenidos por la presente invención, pueden ser representados por la fórmula (III) en donde R_1 es cloro o terc-butilo; R_2 , R_3 y Z se definen como anteriormente; y arilo es una mitad de fórmulas:



en donde R₄ es terc-butilo, trifluormetilo, fenoxi o benciloxi.

5 Esta invención se describirá más detalladamente en combinación con los siguientes ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no intentan limitar el alcance de la invención.

EJEMPLO 1

{p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil} acetato de metilo

10 Una muestra de 16,6 g de una dispersión en aceite de hidruro sódico (60% NaH) se lava varias veces con hexano. Al hidruro sódico se añaden 340 ml de N,N-dimetilacetamida y se añade gota a gota una solución de 69 g de (p-hidroxifenil)acetato de metilo en 120 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo
15 árgon durante 1 hora y a continuación a 50°C durante 30 minutos. Se añade una porción de 68 g de yoduro potásico y 20 ml de hexametilfosforamida, seguido por la adición gota a gota de 73,2 g de cloruro de p-clorofenoximetilo en
20 175 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita y calienta (baño de aceite) a 100°C durante 18 horas. A la mezcla

se añade, gota a gota, a temperatura ambiente, 3 litros de agua conteniendo 60 ml de ácido acético. La mezcla se agita y enfría en un baño de hielo durante 1 hora, se filtra y el sólido se lava con agua para dar el producto.

5 Se disuelve una muestra de 36 g en 130 ml de metanol y se trata con carbón vegetal activo, se filtra la mezcla y el filtrado se enfría para dar 14,2 g de producto en forma de cristales blancos. La recrystalización en éter-éter de petróleo proporciona cristales blancos, p.f. 45-47°C.

10

EJEMPLO 2

bromo{p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil}acetato de metilo

A una solución de 23,3 g de {p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil}acetato de metilo en 300 ml de tetracloruro de carbono, se añaden 14,2 g de N-bromosuccinimida. La mezcla se agita y se refluxe durante 24 horas o hasta que termina la reacción. La mezcla se enfría, se filtra y el filtrado se vierte a través de una columna de gel de sílice (malla 60-200). Se recogen las fracciones (250 ml) con tetracloruro de carbono como eluyente. El producto se recoge en las fracciones 2-6 para dar 25,5 g de producto en forma de aceite.

15

20

EJEMPLO 3

(p-clorofenoxi){p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil}acetato de metilo

25

A una solución de 2,74 g de p-clorofenol en 25 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,85 g de una dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%. Después de agitar bajo argon a temperatura ambiente, durante 1 hora, se añaden 3,52 g de yoduro potásico y 1 ml de hexametilfosforamida. A la mezcla se añade gota a gota una solución de 8,18 g de bromo{p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil}acetato de metilo en 45 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se refluxa durante 18 horas. La mezcla se vierte en 500 ml de hielo y agua conteniendo 2 ml de ácido acético. La mezcla se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con solución de cloruro sódico, solución de bicarbonato sódico y con solución de cloruro sódico. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira bajo presión reducida para dar 9,5 g del producto en forma de un aceite viscoso. La cromatografía sobre gel de sílice, empleando diclorometano como eluyente, proporciona 7,6 g de una goma que se cristaliza en metanol, para dar 5,8 g del producto en forma de cristales blancos. La recristalización en metanol proporciona cristales blancos, p.f. 64-65°C.

EJEMPLO 4

(p-terc-butilfenoxi){p-[(p-clorofenoxi)-metoxi]fenil}
acetato de metilo

25

En la forma descrita en el ejemplo 3, se hacen

reaccionar 8,92 g de bromo- $\{p\text{-}[\text{p-clorofenoxi}]\text{metoxi}\}$ -
fenil $\}$ acetato de metilo, 3,45 g de p-terc-butilfenol y
9,17 g de una dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico,
5 en 75 ml de tetrahidrofurano conteniendo 1 ml de hexa-
metilfosforamida, y se elabora para dar 11 g de producto
en forma de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice
con diclorometano como eluyente, proporciona 7,1 g de
una goma que se cristaliza en metanol para dar 4,9 g de
cristales blancos. La recristalización proporciona cristales
10 blancos, p.f. 64-65°C.

EJEMPLO 5

(α, α, α -trifluor-p-toliloxi) $\{p\text{-}[\text{p-clorofenoxi}]\text{metoxi}\}$ -
fenil $\}$ acetato de metilo

A una mezcla de 3,63 g de α, α, α -trifluor-p-
15 cresol en 30 ml de tetrahidrofurano, bajo argon, se añaden
0,895 g de una dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico.
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante
75 minutos. A la mezcla se añaden 3,72 g de yoduro potásico
y 1 ml de hexametilfosforamida seguido por la adición
20 gota a gota de una solución de bromo- $\{p\text{-}[\text{p-clorofenoxi}]\text{metoxi}\}$ -
fenil $\}$ acetato de metilo en 40 ml de tetrahidrofurano.
La mezcla se refluxa durante 18 horas y se vierte en 500 ml
de agua conteniendo 2 ml de ácido acético. La mezcla se
extracta con éter y los extractos se lavan con cloruro sódico,
25 bisulfito sódico al 10% y con solución saturada de

cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 10,5 g de una goma. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente, proporciona 9,4 g de producto en forma de una goma.

EJEMPLO 6

Acido (α, α, α -trifluor-p-toliloxi) $\{p$ - $\{p$ -clorofenoxi)-metoxi $\}$ fenil $\}$ acético

A una solución de 8,5 g de ácido metil(α, α, α -trifluor-p-toliloxi) $\{p$ - $\{p$ -clorofenoxi)metoxi $\}$ fenil $\}$ acético en 50 ml de etanol, se añade una solución de 6 g de hidróxido potásico en 50 ml de agua. La mezcla se refluxe durante 4 horas y mientras se encuentra caliente se acidifica con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se enfría inmediatamente y se extracta con diclorometano. El extracto se lava con una solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se tritura con hexano conteniendo pequeñas cantidades de éter y diclorometano y se enfría para dar 6,7 g de producto en forma de cristales blancos. El producto se recristaliza disolviéndolo en 50 ml de benceno, se filtra la solución y se diluye el filtrado con 75 ml de hexano. El enfriamiento y la filtración proporciona 6,1 g de cristales blancos, p.f. 88-89°C.

EJEMPLO 7

(m-terc-butilfenoxi) {p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil} acetato de metilo

Una mezcla de 3,3 g de 3-terc-butilfenol y
5 0,83 g de dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico en
40 ml de tetrahidrofurano, se agita bajo argon durante 1
hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añaden 3,65 g
de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y, gota
a gota, una solución de 8,51 g de bromo {p-[(p-clorofenoxi)-
10 metoxi]fenil} acetato de metilo en 30 ml de tetrahidrofurano.
La mezcla se refluje durante 18 horas y se vierte en 500 ml
de agua conteniendo 2 ml de ácido acético. La mezcla se ex-
tracta con éter y los extractos etéreos se lavan con solu-
ción de bicarbonato sódico, solución de bisulfito sódico
15 al 10% y con solución saturada de cloruro sódico. El disol-
vente se elimina bajo presión reducida para dar 11,7 g
de una goma. La cromatografía sobre gel de sílice con di-
clorometano como eluyente, proporciona 6 g de producto en
forma de goma.

20

EJEMPLO 8

Acido (m-terc-butilfenoxi) p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil
acético

A una solución de 9,5 g de (m-terc-butilfenoxi)
25 {p-[(p-clorofenoxi)metoxi]fenil} acetato de metilo en 60 ml
de etanol, se añade una solución de 7 g de hidróxido potá-

sico en 60 ml de agua. La mezcla se agita y refluye durante 18 horas y mientras está caliente se acidifica con 11,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se enfría inmediatamente. La materia sobrenadante se decanta del aceite que se separa. Se añade agua y se decanta. El material gomoso se disuelve en diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 8,4 g de una goma. La goma se tritura con hexano conteniendo una pequeña cantidad de diclorometano, para dar 5,7 g de cristales amarillos. Los cristales se disuelven en 25 ml de diclorometano y la solución se diluye con 50 ml de hexano. El enfriamiento proporciona 4,4 g de producto en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f. 122-124°C.

EJEMPLO 9

(3,4-dimetilfenoxi){p-[p-clorofenoxi]metoxi}fenil} acetato de metilo

Una mezcla de 2,70 g de 3,4-dimetilfenol y 0,89 g de dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico en 40 ml de tetrahydrofurano, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añaden 3,7 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y, gota a gota, una solución de 8,55 g de bromo{p-[p-clorofenoxi]metoxi}fenil} acetato de metilo en 30 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se refluye durante 18 horas y se elabora en la forma descrita en el

ejemplo 5 para dar 10,4 g de una goma. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente, proporciona el producto en forma de una goma.

EJEMPLO 10

5 Acido (3,4-dimetilfenoxi){p-[p-clorofenoxi]metoxi}-
fenil}acético

Una solución de 8,1 g de (3,4-dimetilfenoxi)-
10 {p-[p-clorofenoxi]metoxi}fenil}acetato de metilo y 6 g
de hidróxido potásico en 100 ml de etanol:agua (1:1) se
refluje durante 4 horas. La mezcla se acidifica mientras
está caliente con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado
y se enfría inmediatamente en un baño de hielo. Se decanta
el material sobrenadante del aceite el cual se separa y se
añade agua para proceder entonces a la decantación. El re-
15 sículo se disuelve en diclorometano, se seca la solución so-
bre sulfato de magnesio y el disolvente se retira bajo
presión reducida para dar 7,7 g de una goma. La tritura-
ción con hexano conteniendo una pequeña cantidad de éter,
proporciona 5,9 g de producto en forma de cristales amari-
20 llos. La recristalización por disolución en 50 ml de bence-
no y la dilución con hexano, proporciona 5,5 g de cristales
blancos, p.f. 106-107°C.

EJEMPLO 11

25 2-(4'-terc-butilfenoxi)etanol-O-metanosulfonato

A una solución de 19,4 g de 2-(4'-terc-butil-

fenoxi)etanol y 20,7 ml de trietilamina en 250 ml de diclorometano, enfriada a -10°C, se añade gota a gota una solución de 8,5 ml de cloruro de metanosulfonilo en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 1 hora y a continuación se lava con porciones de 200 ml de agua de hielo, ácido clorhídrico 1N, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La capa de diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar el producto en forma de un aceite.

EJEMPLO 12

{p-[2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi]fenil} acetato de metilo

A una porción de 4 g de una dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, bajo argon, se añade hexano y se retira el hexano. Al hidruro sódico, liberado de aceite, se añaden 100 ml de N,N-dimetilacetamida y una solución de 16,6 g de (p-hidroxifenil)acetato de metilo en 40 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita durante 90 minutos y se añade una solución de O-metanosulfonato de 2-(4'-terc-butilfenoxi)etanol en 30 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita y calienta a 100°C durante 18 horas y se vierte en 1 litro de agua de hielo conteniendo 5 ml de ácido acético. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para dar 29,9 g de producto en forma de cristales. La recristalización en 600 ml de metanol proporciona 22,4 g de

cristales de color gris, p.f. 113-115°C.

EJEMPLO 13

bromo{p-2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi/fenil}acetato de metilo

5 Una mezcla de 11,4 g de {p-2-(p-terc-butil-
fenoxi)etoxi/fenil}acetato de metilo y 5,6 g de N-bromosuc-
cinimida en 150 ml de tetracloruro de carbono, se refluje
durante 24 horas o hasta que termina la reacción. La mezcla
se enfría y se filtra a través de una columna de gel de
10 sílice con diclorometano como eluyente, para dar 12 g de
una goma. La trituración con éter de petróleo conteniendo
una pequeña cantidad de éter, proporciona 10,4 g de crista-
les blancos, p.f. 41-45°C.

EJEMPLO 14

15 (p-clorofenoxi){p-2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi/fenil}
acetato de metilo

20 Una mezcla de 1,55 g de p-clorofenol, 0,47 g de
una dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico y 20 ml
de tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente duran-
te 90 minutos. A la mezcla se añaden 2,22 g de yoduro potá-
sico, 1 ml de hexametilfosforamida y, gota a gota, 5,04 g
de bromo{p-2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi/fenil}acetato
de metilo en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se refluye
durante 18 horas y se vierte en 350 ml de agua de hielo
conteniendo 1 ml de ácido acético. Después de agitar en un
25 baño de hielo durante 30 minutos, la mezcla se filtra y el

sólido se lava con agua para dar 5,5 g de producto en forma de cristales de color canela. La recristalización por disolución en acetona, adición de hexano y destilación de la acetona, proporciona 3,9 g de cristales blancos, p.f. 128-130°C.

EJEMPLO 15

(p-terc-butilfenoxi){p-2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi/7
fenil} acetato de metilo

Se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora, una mezcla de 2,77 g de terc-butilfenol y 0,73 g de una dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico en 40 ml de tetrahydrofurano. A la mezcla se añaden 3,07 g de yoduro potásico, 1,5 ml de hexametilfosforamida y, gota a gota, 7,78 g de bromo-{p-2-(p-clorofenoxi)etoxi/7fenil} acetato de metilo en 30 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se refluxe durante 18 horas y se vierte en 500 ml de agua de hielo conteniendo 1,5 ml de ácido acético. Después de agitar en el baño de hielo, la mezcla se filtra para dar 8,7 g de un sólido gomoso. El sólido se cristaliza en hexano para dar 6,3 g de cristales de color blanco mate. La recristalización en hexano proporciona 5,2 g de cristales blancos, p.f. 50°C de fusión parcial, para resolidificar a 70°C aproximadamente y proporcionar una fusión clara a 90°C.

EJEMPLO 16

O-metanosulfonato de 2-(p-clorofenoxi)etanol

A una solución de 61,3 g de 2-(p-clorofenoxi)-
etanol, 73,5 ml de trietilamina y 900 ml de diclorometano,
enfriada a -10°C, se añade gota a gota una solución de
30,2 ml de cloruro de metanosulfonilo en 60 ml de dicloro-
5 metano. La mezcla se agita a -8°C durante 1 hora y se elab-
ora en la forma descrita en el ejemplo 11, para dar el
producto en forma de un sólido blanco. Una muestra seca
del producto funde a 75-77°C.

EJEMPLO 17

10 {p-2-(p-clorofenoxi)etoxi}fenil} acetato de metilo

Una muestra de 14,4 g de dispersión en aceite de
60% de hidruro sódico, se lava con hexano para separar el
aceite. Al hidruro sódico se añaden 300 ml de N,N-dimetil-
acetamida y, gota a gota, una solución de 58,5 g de
15 (p-hidroxifenil)acetato de metilo en 100 ml de N,N-dimetil-
acetamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente duran-
te 1 hora y luego a 50°C durante 30 minutos y se añade una
solución de 0,35 moles de O-metanosulfonato de 2-(p-cloro-
fenoxi)etanol en 150 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla
20 se calienta a 100°C durante 18 horas y se vierte en 2,5 li-
tros de agua de hielo conteniendo 50 ml de ácido acético.
La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para dar
114,6 g de sólido. Una muestra de 10 g se cristaliza dos
veces en metanol para dar 5,7 g de cristales blancos,
25 p.f. 93-95°C.

EJEMPLO 18

Bromo $\left\{p-\sqrt{2}-(p\text{-clorofenoxi})\text{etoxi}/\text{fenil}\right\}$ acetato de metilo

Una mezcla de 64 g de $\left\{p-\sqrt{2}-(p\text{-clorofenoxi})\text{-etoxi}/\text{fenil}\right\}$ acetato de metilo y 37,4 g de N-bromosuccinimida en 800 ml de tetracloruro de carbono, se agita y refluje durante 72 horas o hasta que termina la reacción. La solución se filtra y el filtrado se pasa a través de una columna de gel de sílice con tetracloruro de carbono como eluyente, para dar 49,4 g de cristales blancos, p.f. 76-80°C.

EJEMPLO 19

(p-clorofenoxi) $\left\{p-\sqrt{2}-(p\text{-clorofenoxi})\text{etoxi}/\text{fenil}\right\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 5, una mezcla de 2,52 g de p-clorofenol, 0,785 g de dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico, 3,60 g de yoduro potásico y 7,8 g de bromo $p-\sqrt{2}-(p\text{-clorofenoxi})\text{etoxi}/\text{fenil}$ acetato de metilo en 70 ml de tetrahidrofurano, se refluje durante 18 horas y se elabora para dar 8,6 g de aceite. El aceite se tritura con hexano para dar 6,9 g de cristales de color canela. Dos recrystalizaciones en metanol proporcionan al producto en forma de cristales blancos, p.f. 97-112°C.

EJEMPLO 20

(m-dimetilaminofenoxi) $\left\{p-\sqrt{2}-(p\text{-clorofenoxi})\text{etoxi}/\text{fenil}\right\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 5, una mezcla de 2,74 g de 3-dimetilaminofenol, 0,80 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, 3,32 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y 8 g de bromo {p-2-(p-clorofenoxi)etoxi/phenil} acetato de metilo en 70 ml de tetra-
5 hidrofurano, se refluje durante 18 horas y se elabora para dar 8,34 g de una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente, para dar 6,8 g de sólido. La trituración con hexano-éter proporciona 3,50 g
10 de cristales. La recristalización proporciona cristales, p.f. 110-101°C.

EJEMPLO 21

(5-indaniloxi){p-2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi/phenil} acetato de metilo

15 En la forma descrita en el ejemplo 5, una mezcla de 1,61 g de 5-indanal, 0,47 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, 2,22 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y 5,04 g de bromo {p-2-(p-terc-butilfenoxi)etoxi/phenil} acetato de metilo en 50 ml de tetra-
20 drofurano, se refluje y elabora para dar 6,4 g de una goma. La trituración con éter de petróleo conteniendo una pequeña cantidad de éter, proporciona 4,3 g de cristales de color canela. La recristalización en hexano-acetona proporciona cristales, p.f. 149-151°C.

EJEMPLO 22

25 Acido {p-(3-cloropropoxi)phenil} acético

A una solución de 41 g de hidróxido potásico en 250 ml de etanol, se añaden 50 g de ácido p-hidroxifenilacético. A esta solución se añaden 32 ml de 3-bromo-1-cloropropano y la mezcla se refluje durante 4 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se filtra. El filtrado se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. La filtración proporciona un sólido que se lava con agua para dar 68 g de producto. La recristalización en ácido acético proporciona cristales de color blanco, p.f. 89-91°C.

EJEMPLO 23

Acido {p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acético

A una solución de 2,58 g de p-clorofenol en 25 ml de etanol, se añaden 2,64 g de solución de hidróxido potásico al 85%, 3,6 g de yoduro potásico y 4,6 g de ácido p-(3-cloropropoxi)fenil/acético. La mezcla se refluje durante 18 horas, se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se filtra para dar 4,74 g de cristales. La recristalización en ácido acético-agua proporciona 3,85 g de cristales blancos, p.f.: funde lentamente a 131-150°C.

EJEMPLO 24

{p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acetato de metilo

Se calienta sobre un baño de vapor de agua, durante 1 hora, una solución de 15 g de ácido {p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acético en 35 ml de cloruro de tio-

nilo. El cloruro de tionilo se separa bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 100 ml de benceno y 20 ml de metanol. Después de agitar durante 20 minutos, la solución se lava con solución de cloruro sódico, solución saturada de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato de magnesio. La separación del disolvente bajo presión reducida proporciona 15,4 g de aceite incoloro.

EJEMPLO 25

p-clorofenil-3-cloropropiléter

Una mezcla de 157 g de 3-bromo-1-cloropropano, 129 g de p-clorofenol y 165 g de carbonato potásico en 1 litro de acetona, se refluje durante 3 días. La mezcla se enfría, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se destila para dar 184 g de producto como un aceite, p.e. 107-116°C a 0,5 mm.

EJEMPLO 26

{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi}acetato de metilo

Una muestra de 24,8 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60% se lava dos veces con hexano bajo argon y a continuación se añaden 600 ml de N,N-dimetilacetamida. A la mezcla se añaden gota a gota 104 g de p-hidroxifenilacetato de metilo en 240 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C durante 30 minutos. A la mezcla se añaden 103 g de yoduro potásico, 30 ml de hexametilfosforamida y, gota a

gota, 127 g de p-clorofenil-3-cloropropiléter en 180 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se calienta a 100°C (baño de aceite) durante 18 horas y se vierte en 5 litros de agua de hielo conteniendo 30 ml de ácido acético. La
5 mezcla se agita en un baño de hielo hasta que solidifica el aceite, el cual se separa. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua. El sólido mojado se disuelve en 600 ml de metanol, se trata con carbón activo y se filtra la
mezcla. El filtrado se enfría y se filtra para dar 108 g
10 de cristales blancos. La recristalización en metanol proporciona cristales blancos, p.f. 45-49°C.

EJEMPLO 27

/p-(3-cloropropoxi)fenil/acetato de metilo

Una mezcla de 47,4 g de p-hidroxifenilacetato
15 de metilo, 28,5 ml de 3-bromo-1-cloropropano, 38,6 g de carbonato potásico y 700 ml de acetona, se agita y refluje durante 24 horas. La mezcla se enfría, se filtra y el disolvente se separa bajo presión reducida. La destilación del residuo proporciona 52,1 g de aceite incoloro, p.e.
20 144-146°C a 0,25 mm.

EJEMPLO 28

{p-/[3-(p-clorofenoxi)propoxi]/fenil} acetato de metilo

Una muestra de 8,75 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60% se lava con hexano bajo argon.
25 Al hidruro se añaden 200 ml de N,N-dimetilacetamida y,

gota a gota, se añade 26,4 g de p-clorofenol en 80 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se añaden 34,2 g de yoduro potásico y 10 ml de hexametilfosforamida. A la mezcla se
5 añade una solución de 52,1 g de /p-(3-cloropropoxi)fenil/-acetato de metilo en 60 ml de N,N-dimetilacetamida y la mezcla se calienta a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfría y se vierte en 1,1 litros de agua de hielo conteniendo 10 ml de ácido acético. La mezcla se agita en un baño de
10 hielo hasta que solidifica el aceite el cual se separa. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para dar 65 g de un sólido gomoso. El sólido se enlecha en 300 ml de metanol, se filtra la mezcla y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el producto en forma de un
15 aceite.

EJEMPLO 29

{bromo p-√3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo

Una mezcla de 33,5 g de {p-√3-(p-clorofenoxi)-propoxi/7fenil} acetato de metilo y 19,6 g de N-bromosuccinimida en 400 ml de tetracloruro de carbono, se refluje durante 24 horas o hasta que termina la reacción. La mezcla se enfría, se filtra y el filtrado se pasa a través de una columna de gel de sílice con tetracloruro de carbono como eluyente, para dar 27,2 g de producto en forma de aceite.
20
25 La cristalización en éter de petróleo proporciona cristales

blancos, p.f. 49-53°C.

EJEMPLO 30

(p-clorofenoxi){p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acetato de metilo

5 Una mezcla de 2,57 g de p-clorofenol, 0,72 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60% y 25 ml de tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la mezcla, bajo argon, se añaden 3,32 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y, gota a gota, una solución de 7,5 g de bromo {p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se refluje durante 18 horas. La mezcla se vierte en 500 ml de agua de hielo conteniendo 1,2 ml de ácido acético. La mezcla se extracto con éter y los extractos se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo presión reducida para dar 8 g de producto en forma de aceite. El enfriamiento proporciona cristales. La recrystalización en etanol al 90% proporciona cristales blancos, p.f. 80-82°C.

10

15

20

EJEMPLO 31

(p-terc-butilfenoxi){p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acetato de metilo

25 En la forma descrita en el ejemplo 30, se refluje durante 18 horas una mezcla de 3,13 g de p-terc-butil-

fenol, 0,755 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, 3,5 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y 7,9 g de bromo{p- β -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo en 70 ml de tetrahidrofurano y se elabora para dar 9 g de un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente, para dar 7,4 g de aceite que se cristaliza en éter de petróleo-éter para dar 5,7 g de cristales blancos, p.f. 98-101°C.

EJEMPLO 32

10 (α, α, α -trifluor-m-toliloxi){p- β -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 30, una mezcla de 3,4 g de m-trifluormetilfenol, 0,755 g de dispersión en aceite de 60% de hidruro sódico, 3,5 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y 7,9 g de bromo{p- β -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo en 70 ml de tetrahidrofurano, se refluje durante 18 horas y se elabora para dar 10 g de aceite. La purificación proporciona 8,6 g de un aceite de color ambar claro.

EJEMPLO 33

20 Sal de diisopropilamina de ácido (α, α, α -trifluor-m-toliloxi){p- β -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acético

Una mezcla de 8,6 g de hidróxido potásico, 8,6 g de (α, α, α -trifluor-m-toliloxi){p- β -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo, 150 ml de agua y 20 ml

de etanol, se refluje durante 5 horas. La mezcla caliente se acidifica con ácido clorhídrico y la mezcla se extracta con éter. El extracto etéreo se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y el
5 disolvente se retira bajo presión reducida para dar 5,5 g de producto en forma de una goma. Una porción de 6,3 g de la goma, preparada como anteriormente se ha descrito, se disuelve en éter. Se añaden diisopropilamina y hexano y la mezcla se enfría para dar 5,92 g de cristales amarillos.
10 La recristalización en metanol-agua proporciona 5,3 g de producto en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f. 124-126°C.

EJEMPLO 34

(m-fenoxifenoxi) { p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi / fenil } acetato
15 de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 30, una mezcla de 5,2 g de m-fenoxifenol, 1,06 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, 3,82 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y 10,4 g de bromo { p- $\sqrt{3}$ -(p-
20 clorofenoxi)propoxi / fenil } acetato de metilo en 80 ml de tetrahidrofurano, se refluje durante 18 horas y se elabora para dar 13,6 g de una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente, para dar 11,2 g de producto en forma de un aceite viscoso.

25

EJEMPLO 35

(p-fenoxifenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo

A una mezcla de 4,66 g de p-fenoxifenol, 1,49 g de metóxido sódico, 10 ml de benceno y 40 ml de metanol, se añaden 8,27 g de bromo{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo en 10 ml de benceno. La mezcla se refluxe durante 22 horas y el disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente, para dar un aceite viscoso que se cromatografía de nuevo sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente. Se obtienen 4,3 g de aceite viscoso que se cristaliza en metilciclohexano-metanol, para dar 3,6 g de cristales blancos, p.f. 78-80°C.

EJEMPLO 36

15 (4-cloro-3-metilfenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}- acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 30, una mezcla de 2,86 g de 4-cloro-3-metilfenol, 0,80 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, 3,32 g de yoduro potásico, 1 ml de hexametilfosforamida y 8,52 g de bromo{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo en 70 ml de tetrahidrofurano, se refluxe durante 18 horas y se elabora para dar 10,1 g de goma. La goma se cristaliza en éter de petróleo conteniendo una pequeña cantidad de éter, para dar 7,7 g de cristales blancos. La purificación por cromato-

grafía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente y la recristalización en éter de petróleo-éter y benceno-hexano proporciona cristales, p.f. 74-76°C.

EJEMPLO 37

5 (5-indaniloxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato
de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 30, una mezcla de 2,68 g de 5-indanol, 0,80 g de dispersión en aceite de hidruro sódico al 60%, 3,33 g de yoduro potásico, 1 ml de
10 hexametilfosforamida y 8,25 g de bromo{p-3-(p-clorofenoxi)-
propoxi/7fenil} acetato de metilo en 65 ml de tetrahidrofurano, se refluye durante 18 horas y se elabora para dar 8,7 g de goma. La goma se disuelve en 50 ml de benceno y se añaden 200 ml de hexano. El enfriamiento proporciona 2,95 g
15 de cristales, p.f. 60-62°C.

EJEMPLO 38

Acido (5-indaniloxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}
acético

Se refluye durante 4 horas una mezcla de 5 g
20 de hidróxido potásico, 7 g de (5-indaniloxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo, 5 ml de metanol y 50 ml de agua. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se enfría y la capa acuosa se decanta de la goma que se separa. La goma se lava con agua, se disuelve
25 en cloroformo y la solución se seca sobre sulfato de magne-

sio. El disolvente se retira bajo presión reducida para dar 6,8 g de goma. La goma se cristaliza en éter de petróleo conteniendo una pequeña cantidad de éter, para dar 5,4 g de cristales de color blanco mate. La recristalización en cloroformo-hexano proporciona cristales blancos, p.f. 104-108°C.

EJEMPLO 39

(p-benciloxifenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acetato de metilo

10 A una mezcla de 8,27 g de bromo{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo, 5 g de p-benciloxifenol, 50 mg de yoduro potásico, 10 ml de benceno y 40 ml de metanol, se añaden 1,19 g de metóxido sódico. La mezcla se refluxe durante 24 horas y el disolvente se retira bajo presión reducida. Al residuo se añade acetona y hexano y los sólidos se filtran. El filtrado se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente. El aceite obtenido se cristaliza en hexano-metanol para dar 5,6 g de cristales. La recristalización en metanol-acetato de etilo proporciona cristales, p.f. 98-101°C.

EJEMPLO 40

25 Acido (p-benciloxifenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}acético

Se refluje durante 4 horas una mezcla de 4,5 g de ácido (p-benciloxifenoxi){p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acético, 5,5 g de hidróxido potásico, 3 ml de agua y 50 ml de etanol. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extracta con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa bajo presión reducida. El aceite se disuelve en benceno y la solución se diluye con hexano. Tras reposar, se separan cristales que se filtran y recristalizan en benceno-hexano para dar 2,15 g de cristales de color canela claro, p.f. 105-109°C.

EJEMPLO 41

(p-cianofenoxi){p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo

A una mezcla de 2,98 g de p-cianofenol y 40 ml de metanol se añaden 1,19 g de metóxido sódico. A la mezcla se añaden 8,22 g de bromo{p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo y 10 ml de benceno. La mezcla se refluje durante 22 horas y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como disolvente. El producto se obtiene como un aceite que se cristaliza en metilciclohexano-metanol y en una pequeña cantidad de hexano. Se obtienen cristales que se lavan con hexano-metanol para dar 3,7 g de cristales blancos, p.f. 102-104°C.

EJEMPLO 42

(m-terc-butilfenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}
acetato de metilo

5 A una mezcla de 8,27 g de bromo{p-3-(p-cloro-
fenoxi)propoxi/fenil} acetato de metilo, 3,75 g de m-terc-
butilfenol, 10 ml de benceno y 40 ml de metanol se añaden
1,19 g de metóxido sódico y 50 mg de yoduro potásico. La
mezcla se refluje durante 24 horas y el disolvente se reti-
ra bajo presión reducida. Al residuo se añade acetona y
10 hexano y la mezcla se filtra. El filtrado se seca sobre sul-
fato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para
dar un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de síli-
ce con diclorometano como eluyente, para dar 4,72 g de
producto en forma de un aceite viscosos incoloro.

15

EJEMPLO 43

(3,4-dimetilfenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil}
acetato de metilo

20

A una mezcla de 3,05 g de 3,4-dimetilfenol,
1,19 g de metóxido sódico, 40 ml de metanol y 10 ml de ben-
ceno, se añaden 8,27 g de bromo{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi-
20 xi/fenil} acetato de metilo. La mezcla se refluje durante
24 horas y el disolvente se separa bajo presión reducida.
El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con dicloro-
metano como eluyente. El producto se obtiene como un aceite
25 viscoso.

EJEMPLO 44

(2-cloro-4-terc-butilfenoxi) {p-√3-(p-clorofenoxi)propoxi/-
fenil} acetato de metilo

5 Una mezcla de 4,25 g de 4-terc-butil-2-cloro-
fenol, 30 ml de tetrahidrofurano y 0,88 g de hidruro sódico
(dispersión al 60% en aceite) se agita a temperatura
ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añaden 3,48 g de
yoduro potásico y a continuación se añade gota a gota una
10 solución de 8,28 g de bromo {p-√3-(p-clorofenoxi)propoxi/-
fenil} acetato de metilo en 30 ml de tetrahidrofurano. Des-
pués de agitar y calentar en un baño de aceite a 60°C du-
rante 18 horas, la mezcla se vierte en agua de hielo conte-
niendo 3 ml de ácido acético. La mezcla se extracta con
acetato de etilo y los extractos combinados se lavan con
15 solución de bicarbonato sódico, solución al 10% de bisulfito
sódico y solución saturada de cloruro sódico. El extrac-
to seco (sobre sulfato de magnesio) se concentra bajo presión
reducida para dar una goma de color ambar. La goma se di-
suelve en diclorometano y la solución se pasa a través de
20 una columna de gel de sílice con diclorometano como eluyen-
te. A partir de las fracciones principales se obtienen 10 g
de producto en forma de un aceite viscoso.

EJEMPLO 45

25 sal de diisopropilamina de ácido (2-cloro-4-terc-butil-
fenoxi) p-√3-(p-clorofenoxi)propoxi/-fenil acético

Se refluje durante 4 horas una mezcla de 10 g de (2-cloro-4-terc-butilfenoxi) $\{p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofenoxi})\text{propoxi}/\text{fenil}\}$ acetato de metilo, 50 ml de etanol, 6 g de hidróxido potásico y 50 ml de agua. La mezcla se acidifica, mientras está caliente, con ácido clorhídrico concentrado, se enfría y se diluye con agua. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para dar 9,6 g de una goma. La goma se disuelve en 50 ml de éter y se añaden 4,9 ml de diisopropilamina. Se añade hexano. El enfriamiento proporciona cristales que se filtran para dar 8,56 g de producto. El lavado con acetona, éter y por último con hexano proporciona 7,3 g de cristales blancos, p.f. 173-176°C.

EJEMPLO 46

(m-clorofenoxi) $\{p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofenoxi})\text{propoxi}/\text{fenil}\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 44, se hacen reaccionar 8,28 g de bromo $\{p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofenoxi})\text{propoxi}/\text{fenil}\}$ acetato de metilo con 2,96 g de m-clorofenol, para dar 8,8 g de producto en forma de aceite viscosa.

EJEMPLO 47

Sal de diisopropilamina de ácido $\{(m\text{-clorofenoxi}) p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofenoxi})\text{propoxi}/\text{fenil}\}$ acético

Una porción de 8,8 g de (m-clorofenoxi) $\{p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofenoxi})\text{propoxi}/\text{fenil}\}$ acetato de metilo se hidroliza

5 en la forma descrita en el ejemplo 45 para dar 7,5 g de una goma. La goma en 50 ml de éter, 4,5 ml de diisopropilamina y 40 ml de hexano proporciona 7,61 g de producto como cristales blancos. La recristalización en metanol proporciona 2,6 g de cristales blancos, p.f. 149-151°C.

EJEMPLO 48

(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo

10 En la forma descrita en el ejemplo 44, se hacen reaccionar 8,28 g de bromo{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo con 3,4 g de 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol, para dar 9,2 g de producto como un aceite viscoso.

EJEMPLO 49

15 Sal de diisopropilamina de ácido (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acético

20 En la forma descrita en el ejemplo 45 se hidroliza una porción de 9,2 g de (5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)-{p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo para dar 8,2 g de una goma. La goma se disuelve en éter, se añade diisopropilamina y hexano, para obtener 6 g de producto en forma de cristales blancos, p.f. 123-126°C.

EJEMPLO 50

(p-ciclohexilfenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo

25 En la forma descrita en el ejemplo 44, se hacen

reaccionar 8,72 g de bromo{p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/7-
fenil}acetato de metilo con 4,05 g de p-ciclohexilfenol,
para dar 8,81 g de producto en forma de cristales de color
blanco mate. La recrystalización en metanol proporciona
5 cristales blancos, p.f. 93-95°C.

EJEMPLO 51

(α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/7-
fenil}acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 44, se hacen
10 reaccionar 8,14 g de bromo{p- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/7-
fenil}acetato de metilo con p-trifluormetilfenol, para dar
7,7 g de cristales de color blanco mate. La recrystaliza-
ción en metanol proporciona al producto en forma de crista-
les blancos, p.f. 83-84°C.

EJEMPLO 52

(p-ciclohexilfenoxi){p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)etoxi/7fenil}
acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 44, se hacen
reaccionar 8 g de bromo{p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)etoxi/7fenil}
20 acetato de metilo con 4,05 g de p-ciclohexilfenol, para
dar 8,6 g de producto en forma de cristales de color canela.
La recrystalización en metanol proporciona cristales de
color blanco mate, p.f. 108-110°C.

EJEMPLO 53

(α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)etoxi/7
fenil}acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 44, se hacen reaccionar 8 g de bromo $\left\{p\text{-}\int\text{-}(p\text{-clorofenoxi)etoxi}\int\text{fenil}\right\}$ acetato de metilo con p-trifluormetilfenol, para dar 7,4 g de producto como cristales blancos. La recristalización en metanol proporciona cristales blancos, p.f. 95-97°C.

EJEMPLO 54

Sal de diisopropilamina de ácido (α, α, α -trifluor-m-toliloxi) $\left\{p\text{-}\int\text{-}(p\text{-clorofenoxi)metoxi}\int\text{fenil}\right\}$ acético

A una solución de 4,05 g de m-trifluormetilfenol, 40 ml de metanol y 1,19 g de metóxido sódico, se añaden 7,71 g de bromo $\left\{p\text{-}\int\text{-}(p\text{-clorofenoxi)metoxi}\int\text{fenil}\right\}$ acetato de metilo en 10 ml de benceno. La mezcla se refluxe durante 21 horas y el disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo se tritura con diclorometano, se filtra y el filtrado se cromatografía sobre una columna de gel de sílice empleando cloruro de metileno como eluyente. Se recoge la fracción principal y el disolvente se retira bajo presión reducida para dar un aceite. Este aceite se combina con 4 g de hidróxido potásico, 75 ml de etanol/agua (9:1) y la mezcla se refluxe durante 4 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con diclorometano, se seca el extracto sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira bajo presión reducida para dar el aceite. Este aceite se disuelve en éter,

se añade diisopropilamina y la solución se diluye con hexano. El enfriamiento y filtración proporciona 6,75 g de producto en forma de cristales de color blanco mate, p.f. 95-100°C.

5 EJEMPLO 55
3-(p-clorofenoxi)propan-2-ol

Se agita durante 1 hora una mezcla de 5,16 g de p-clorofenol, 50 ml de metanol y 0,40 g de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite). A la solución se añade,
10 gota a gota, una solución de 3 ml de óxido de propileno en 10 ml de metanol. La mezcla se agita y refluje durante la noche y el disolvente se retira bajo presión reducida. El aceite residual se disuelve en tetracloruro de carbono, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio para
15 dar 6,7 g de producto como un aceite. En un experimento similar, con 67 g de p-clorofenol y 70 ml de óxido de propileno, se obtienen 83,6 g de aceite que se destila para dar 78,1 g de aceite de color claro, p.e. 117-125°C a 0,5 mm.

20 EJEMPLO 56
O-metanosulfonato de 3-(p-clorofenoxi)propan-2-ol

A una solución de 37,4 g de 3-(p-clorofenoxi)propan-2-ol y 41 ml de trietilamina en 500 ml de diclorometano, agitada y enfriada a -8°C, se añaden gota a gota
18,7 ml de cloruro de metanosulfonilo en 50 ml de diclorometano. Después de agitar a -8°C durante 1 hora, la solu-
25

ción se lava con porciones de 350 ml de agua enfriada con hielo, ácido clorhídrico 1N, cloruro sódico saturado, bicarbonato sódico saturado y cloruro sódico saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa bajo presión reducida para dar 54 g de producto en forma de cristales blancos, p.f. 72-78°C.

EJEMPLO 57

Σp-2-(p-clorofenoxi)-1-metiletoksi/7fenil}acetato de metilo

A una suspensión de 8 g de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) (lavada con hexano) en 190 ml de N,N-dimetilacetamida, se añaden gota a gota 35,2 g de p-hidroxifenilacetato de metilo en 60 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C durante 20 minutos. A la mezcla se añaden gota a gota 53 g de O-metanosulfonato de 3-(p-clorofenoxi)propan-2-ol en 100 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita y calienta a 100°C durante 18 horas. Después de verter en 2 litros de agua de hielo conteniendo 6 ml de ácido acético y enfriar en un baño de hielo durante 2 horas, la mezcla se filtra y el sólido se lava con agua. El producto céreo mojado se disuelve en diclorometano y la solución se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo presión reducida para dar 52,6 g de producto en forma de un aceite. El aceite se cristaliza en hexano y se recrystaliza en metanol para dar el producto en forma de

cristales blancos, p.f. 84-85°C.

EJEMPLO 58

bromo ξ p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/7fenil ζ acetato
de metilo

5 Se agita y refluje durante 5 días una mezcla
de 10 g de ξ p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/7fenil ζ acetato
de metilo, 5,87 g de N-bromosuccinimida y 120 ml de
tetracloruro de carbono. La mezcla se enfría, se filtra y
el filtrado se pasa a través de una columna corta de gel
10 de sílice (fracciones de 125 ml). Las dos primeras fraccio-
nes se combinan y el disolvente se retira para dar 12 g de
goma incolora.

EJEMPLO 59

(p-terc-butilfenoxi) ξ p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/7-
fenil ζ acetato de metilo

15 A una solución de 2,36 g de p-t-butilfenol en
3 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,625 g de hidruro
sódico (dispersión al 60% en aceite). Después de agitar
bajo argón durante 1 hora y calentar a 50°C durante 20 mi-
20 nutos, se añaden 2,4 g de yoduro potásico y 6 g de
bromo ξ p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/7fenil ζ acetato de
metilo en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita y
refluje durante 18 horas y se vierte en 300 ml de agua de
hielo conteniendo 3 ml de ácido acético. La mezcla se ex-
25 tracta con diclorometano y los extractos se lavan con solu-

ción saturada de bicarbonato sódico, solución al 10% de tiosulfato sódico y solución saturada de cloruro sódico. El extracto de diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira bajo presión reducida para dar 6,7 g de un producto en forma de goma. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente proporciona 5,7 g de una goma de color amarillo.

EJEMPLO 60

10 Acido (p-terc-butilfenoxi){p-2-(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/fenil}acético

En la forma descrita en el ejemplo 45 se hidroliza una muestra de 5,7 g de (p-terc-butilfenoxi){p-2-(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/fenil}acetato de metilo, para dar 4,9 g de una goma. La goma se cristaliza en hexano-éter para dar 4 g de cristales de color amarillo pálido, 100-107°C.

EJEMPLO 61

20 (α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p-2-(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/fenil}acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 59, se hace reaccionar 6 g de bromo p-2-(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/fenil acetato de metilo con 2,54 g de p-trifluormetilfenol, para dar 5,7 g de producto en forma de goma.

EJEMPLO 62

25 Acido (α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p-2-(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/fenil}acético

Una muestra de 5,7 g de (α, α, α -trifluor-p-toliloxi)- $\{p-\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)-1-metiletoxi/fenil $\}$ acetato de metilo se hidroliza en la forma descrita en el ejemplo 45 para dar 5,1 g de goma amarilla. La cristalización en hexano-éter proporciona 4,42 g de cristales de color amarillo, p.f. 115-119°C.

EJEMPLO 63

2-(p-terc-butilfenoxi)-2- $\{p-\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/
fenil $\}$ propionato de metilo

10 Una solución de 2,7 ml de N,N-diisopropilamina en 15 ml de tetrahidrofurano, bajo argon, se agita y enfría a 0°C. A la solución se añaden gota a gota 8,5 ml de n-butil-litio 2M en hexano. La solución se enfría a -7°C y se añade gota a gota una solución de 7,24 g de (p-terc-butilfenoxi) $\{p-\sqrt{3}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil $\}$ acetato de metilo
15 en 15 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a -70°C durante 30 minutos, se añaden 1,87 ml de yoduro de metilo y la mezcla se agita mientras se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 100 ml de
20 agua y se extracta con éter. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico al 10%, agua, cloruro sódico saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo presión reducida para dar 7,5 g de una goma de color claro. La cromatografía sobre gel de sílice con di-
25 clorometano-hexano como eluyente, proporciona 5,6 g de goma

incolora.

EJEMPLO 64

2-(p-terc-butilfenoxi)-2- $\{p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofenoxi})\text{propoxi}\}$ -
fenil $\}$ octanoato de metilo

5 En la forma descrita en el ejemplo 63, se hacen
reaccionar 7,24 g de (p-terc-butilfenoxi) $\{p-\sqrt{3}-(p\text{-clorofe-}$
noxi) $\}$ propoxi/phenil $\}$ acetato de metilo con 6,36 g de yoduro
de n-hexilo, para dar un producto en forma de aceite de
color canela. El aceite se cromatografía sobre gel de síli-
10 ce con hexano como eluyente (fracciones de 125 ml) y a con-
tinuación con cloruro de metileno:hexano (1:1) como eluyen-
te. Las fracciones 6-8 proporcionan 6 g de producto en forma
de aceite.

EJEMPLO 65

15 3-(p-clorofenoxi)propan-2-ol

 A una solución de 3,87 g de p-clorofenol en 30 ml
de tetrahidrofurano, se añaden 1,2 g de hidruro sódico (dis-
persión al 60% en aceite). Después de 1 hora, se añaden
4,98 g de yoduro potásico y 2,54 ml de 1-cloro-2-propanol
20 en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a 80°C
durante 18 horas. La mezcla se enfría, se vierte en 300 ml
de agua de hielo conteniendo 3 ml de ácido acético. La
mezcla se extracta con diclorometano y el extracto se lava
con solución saturada de bicarbonato sódico y cloruro sódico.
25 El secado sobre sulfato de magnesio y la separación del di-
solvente bajo presión reducida, proporciona 5,1 g de pro-

ducto en forma de aceite.

EJEMPLO 66

Alcohol p-cloro- β -metilfenetílico

5 A 833 ml de una solución enfriada (0°C) de diborano 1M en tetrahidrofurano, se añade gota a gota una solución de 96 g de ácido 2-(p-clorofenoxi)propiónico en 500 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 2 días a temperatura ambiente y se vierte entonces sobre 2 kg de hielo/agua. La mezcla resultante se extrae con éter dietílico y el extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo vacío y el líquido residual se destila para dar 83 g (p.e. 116-120°C/0,1 mm) de producto.

10

EJEMPLO 67

15 O-metanosulfonato de 2-(p-clorofenoxi)-1-propanol

Una solución de 51,5 g de 2-(p-clorofenoxi)-1-propanol y 57,5 ml de trietilamina en 680 ml de diclorometano, se enfría a -10°C. A la solución se añaden, gota a gota, con agitación, 25,8 ml de cloruro de metanosulfonilo en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 1 hora a -7 hasta -10°C y se lava con agua enfriada con hielo, cloruro sódico saturado, bicarbonato sódico saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo presión reducida para dar 73 g de producto en forma de

20

25 aceite.

EJEMPLO 68

{p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo

Una porción de 11 g de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) se lava con hexano bajo argon.

- 5 Al hidruro sódico se añaden 250 ml de N,N-dimetilacetamida y gota a gota 46 g de p-hidroxifenilacetato de metilo en 90 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y 20 minutos a 50°C y se añade una solución de 73 g de O-metanosulfonato de 2-(p-clorofenoxi)-1-propanol en 130 ml de N,N-dimetilacetamida. La
- 10 mezcla se agita y calienta a 100°C durante 18 horas y se vierte en 2 litros de agua de hielo conteniendo 40 ml de ácido acético. La mezcla se extracta con éter y el extracto se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y cloruro sódico y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente
- 15 se retira bajo presión reducida para dar 79,6 g de producto en forma de aceite. La recristalización en hexano-éter proporciona cristales de color blanco mate, p.f. 51-53°C.

EJEMPLO 69

20 Acido {p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acético

- Una mezcla de 37,6 g de {p-2-(p-clorofenoxi)-propoxi/7fenil} acetato de metilo, 46 g de hidróxido potásico, 500 ml de agua y 500 ml de etanol, se agita y refluje durante 4 horas. La mezcla caliente se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua y se enfría. La mez
- 25

5 cla se extracta con diclorometano y el extracto se lava con cloruro sódico saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 31,6 g de producto en forma de goma. La cristalización en hexano-éter proporciona cristales de color canela. La recristalización en metanol-agua proporciona cristales blancos, p.f. 88-91°C.

EJEMPLO 70

bromo p- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenoxi)propoxi/fenil acetato de metilo

10 Una solución de 17,3 g de ácido $\{p\text{-}\sqrt{2}\text{-(p-cloro- fenoxi)propoxi/fenil}\}$ acético y 35 ml de cloruro de tionilo, se refluxe durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se añade dos veces benceno y el disolvente se separa. El aceite residual se disuelve en 270 ml de tetracloruro de carbono, se añaden 10,7 g de N-bromosuccinimida y la mezcla se agita y refluxe durante 26 horas. La mezcla se enfría, se filtra y mientras se enfría en un baño de hielo se añaden 13 ml de metanol en 20 ml de tetracloruro de carbono. La mezcla se agita durante 1 hora y el disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo se pasa a través de una columna corta de gel de sílice con tetracloruro de carbono como eluyente (fracciones de 250 ml).
20 Las tres primeras fracciones proporcionan 21,2 g de producto en forma de aceite.

25

EJEMPLO 71

(p-terc-butilfenoxi){p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}
acetato de metilo

Una solución de 2,55 g de p-terc-butilfenol en
50 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,68 g de hidruro
5 sódico (dispersión al 60% en aceite). A la mezcla se añaden
2,82 g de yoduro potásico, 7 g de bromo{p-2-(p-cloro-
fenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo en 25 ml de tetra-
hidrofurano. La mezcla se calienta a 80°C durante 18 horas
y se vierte en 400 ml de agua de hielo conteniendo 3 ml de
10 ácido acético. La mezcla se extracta con acetato de etilo
y los extractos se lavan con solución saturada de bicarbo-
nato sódico, solución saturada de tiosulfato sódico al 10%
y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se sepa-
ra bajo presión reducida para dar 8,1 g de goma. La goma se
15 disuelve en diclorometano y se cromatografía sobre gel de
sílice para dar 6,4 g de producto en forma de goma.

EJEMPLO 72

(α, α, α -trifluor-p-toliloxi){p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7-
fenil}acetato de metilo

20 En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen
reaccionar 2,75 g de α, α, α -trifluor-p-cresol con 7 g de
bromo{p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo,
para dar 8,5 g de goma. La goma se cromatografía sobre gel
de sílice con diclorometano como eluyente para dar 6,6 g
25 de producto en forma de goma.

EJEMPLO 73

Acido (p-terc-butilfenoxi){p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7-fenil} acético

Una mezcla de 6,4 g de (p-terc-butilfenoxi)-
5 {p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo,
4 g de hidróxido potásico, 35 ml de etanol y 35 ml de agua
se refluje durante 4 horas. La mezcla se acidifica con áci-
do clorhídrico concentrado, se enfría, se diluye con agua
y se extracta con diclorometano. El extracto se lava con
10 solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
de magnesio y el disolvente se retira bajo presión reducida
para dar 5,7 g de goma. La cristalización en hexano-éter
proporciona 4,5 g de cristales blancos. La recristalización
en cloroformo-hexano proporciona un producto en forma de
15 cristales blancos, p.f. 135-138°C.

EJEMPLO 74

(p-clorofenoxi){p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato
de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen
20 reaccionar 2,19 g de p-clorofenol con 7 g de bromo{p-2-(p-
clorofenoxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo, para dar 6,2 g
de producto en forma de goma.

EJEMPLO 75

Acido (p-clorofenoxi){p-2-(p-clorofenoxi)propoxi/7fenil}
25 acético

En la forma descrita en el ejemplo 73, se hidrolizan 6,2 g de (p-clorofenoxi) $\{p-\sqrt{2}-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil\}$ acetato de metilo con 4 g de hidróxido potásico para dar 5,91 g de goma. La cristalización en hexano-éter proporciona 4,73 g de cristales de color blanco mate. La
5 recristalización en cloroformo-hexano proporciona cristales blancos, p.f. 146-148°C.

EJEMPLO 76

Acido (α, α, α -trifluor-p-toliloxi) $\{p-\sqrt{2}-(p-clorofenoxi)-propoxi/fenil\}$ acético
10

En la forma descrita en el ejemplo 73, se hidrolizan 6,6 g de (α, α, α -trifluor-p-toliloxi) $\{p-\sqrt{2}-(p-clorofenoxi)propoxi/fenil\}$ acetato de metilo con 4 g de hidróxido potásico, para dar 5,83 g de goma. La cristalización
15 en hexano-éter proporciona 5,2 g de cristales de color amarillo. La recristalización en cloroformo-hexano proporciona cristales blancos, p.f. 127-130°C.

EJEMPLO 77

Acido 2-(p-terc-butilfenoxi)propiónico

A una solución enfriada de 9,3 g de dispersión de hidruro sódico al 57% en aceite en 150 ml de dimetilsulfóxido, se añaden 15 g de p-terc-butilfenol en 50 ml de dimetilsulfóxido y 18,9 g de ácido 2-bromopropiónico en 50 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante media hora y se calienta en un baño de vapor
20
25

de agua durante la noche. La mezcla se diluye con 250 ml de agua, se acidifica con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extracta con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira bajo vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente proporciona el producto en forma de cristales blancos, p.f. 86-89°C.

EJEMPLO 78

2-(p-terc-butilfenoxi)-1-propanol

Una solución de 6,6 g de ácido 2-(p-terc-butilfenoxi)propiónico en 25 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una solución enfriada (5°C) de 60 ml de diborano 1M en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 1 hora a 5°C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 300 g de agua de hielo y se extracta con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo vacío para dar 5,5 g de producto en forma de un líquido incoloro.

EJEMPLO 79

0-metanosulfonato de 2-(p-terc-butilfenoxi)-1-propanol

Como en el ejemplo 56, se hacen reaccionar 5,1 g de 2-(p-terc-butilfenoxi)-1-propanol con 2,3 ml de cloruro de metanosulfonilo en 150 ml de diclorometano, en presencia de 8 ml de trietilamina. El producto (7,4 g) se obtiene en forma de un líquido de color ambar.

EJEMPLO 80

Bromo $\left\{ \begin{array}{l} p-\sqrt{2}-(p\text{-terc-butylfenoxi})\text{propoxi} \\ \text{fenil} \end{array} \right\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 68, se hacen reaccionar 46 g de p-hidroxifenilacetato de metilo con
5 O-metanosulfonato de 2-(p-terc-butylfenoxi)-1-propanol en
400 ml de N,N-dimetilacetamida, para dar el producto en
forma de un aceite viscoso. Se disuelve una muestra de este
producto (0,05 moles) en 250 ml de tetracloruro de carbono
y se añaden 10 g de N-bromosuccinimida. A la mezcla se aña-
10 de bromuro de hidrógeno anhidrido y la mezcla se refluje du-
rante 24 horas. La mezcla se filtra a través de una columna
corta de gel de sílice y el disolvente se retira bajo vacío
para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

EJEMPLO 81

15 (α, α, α -trifluor-m-toliloxi) $\left\{ \begin{array}{l} p-\sqrt{2}-(p\text{-terc-butylfenoxi})- \\ \text{propoxi} \\ \text{fenil} \end{array} \right\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo p- $\sqrt{2}$ -(p-terc-butylfenoxi)-
20 propoxi/fenil acetato de metilo con 2,75 g de α, α, α -tri-
fluor-m-cresol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante
18 horas, para dar el producto en forma de una goma de color
amarillo pálido.

EJEMPLO 82

25 (p-terc-butylfenoxi) $\left\{ \begin{array}{l} p-\sqrt{2}-(p\text{-terc-butylfenoxi})\text{propoxi} \\ \text{fenil} \end{array} \right\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo $\{p\text{-}\sqrt{2}\text{-}(p\text{-terc-butilfenoxi})\text{-propoxi}/\text{fenil}\}$ acetato de metilo con 2,55 g de p-terc-butilfenol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de una goma.

EJEMPLO 83

$(\alpha, \alpha, \alpha\text{-trifluor-p-toliloxi})\text{-}\{p\text{-}\sqrt{2}\text{-}(p\text{-terc-butilfenoxi})\text{-propoxi}/\text{fenil}\}$ acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo $p\text{-}\sqrt{2}\text{-}(p\text{-terc-butilfenoxi})\text{-propoxi}/\text{fenil}$ acetato de metilo con 2,75 g de $\alpha, \alpha, \alpha\text{-tri-fluor-p-cresol}$, en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 24 horas, para dar el producto como una goma.

EJEMPLO 84

Acido 2-(p-fluorfenoxi)propiónico

A una lechada agitada de 8,3 g de hidruro sódico (57% de hidruro sódico en aceite, en 100 ml de 1,2-dimetoxietano seco a 5°C, se añaden 15,3 g de ácido 2-bromopropiónico en 50 ml de 1,2-dimetoxietano y 10,5 g de 4-fluorfenol en 50 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se refluje durante 6 horas, se enfría y se filtra. El sólido se distribuye entre diclorometano y ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a 50 ml. La mezcla se filtra para dar 10,4 g de producto, p.f. 113-115°C.

EJEMPLO 85

2-(p-fluorfenoxi)-1-propanol

5 A 95 ml de diborano 1M en tetrahidrofurano, se añaden 10,2 g de ácido 2-(p-fluorfenoxi)propiónico en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se vierte en 600 g de hielo. La mezcla se extracta con cloroformo y los extractos cloro-
fórmicos se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo vacío y el líquido residual se destila para
10 dar 8,7 g de líquido incoloro.

EJEMPLO 86

O-metanosulfonato de 2-(p-fluorfenoxi)-1-propanol

15 En la forma descrita en el ejemplo 56, se hacen reaccionar 7,7 g de 2-(p-fluorfenoxi)-1-propanol con 8,8 ml de cloruro de metanosulfonilo en 400 ml de diclorometano, en presencia de 12,5 ml de trietilamina. El producto se obtiene en forma de un líquido de color amarillo pálido.

EJEMPLO 87

Bromo{p-2-(p-fluorfenoxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo

20 En la forma descrita en el ejemplo 68, se hacen reaccionar 46 g de p-hidroxifenilacetato de metilo con O-metanosulfonato de 2-(p-fluorfenoxi)-1-propanol en 400 ml de N,N-dimetilacetamida a 100°C durante 18 horas. El producto se disuelve en 1.250 ml de tetracloruro de carbono y se
25 añade N-bromosuccinimida. Se añade bromuro de hidrógeno an-

hidro y la mezcla se agita y refluje durante 24 horas. La mezcla se filtra a través de una columna corta de gel de sílice y el disolvente se separa para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

5 EJEMPLO 88

(p-terc-butilfenoxi) { p- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi } / fenil } acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 de bromo { p- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi } / fenil } acetato de metilo con 2,55 g de p-terc-butilfenol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto como una goma.

10 EJEMPLO 89

(α, α, α -trifluor-p-toliloxi) { p- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi } / fenil } acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo { p- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi } / fenil } acetato de metilo con 2,75 g de α, α, α -trifluor-p-cresol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de una goma de color ambar pálido.

20 EJEMPLO 90

(p-fenoxifenoxi) { p- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi } / fenil } acetato de metilo

25 En la forma descrita en el ejemplo 35, se hacen

reaccionar 4,66 g de p-fenoxifenol con 0,02 moles de bromo p- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi/7fenil acetato de metilo en metanol-benceno a reflujo durante 24 horas para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

5

EJEMPLO 91

(p-Isopropilfenoxi) $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi/7fenil acetato de metilo

10

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenoxi)propoxi/7fenil acetato de metilo con 0,017 moles de p-isopropilfenol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

EJEMPLO 92

Acido 2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propiónico

15

A una lechada de 12 g de dispersión en aceite de hidruro sódico (57%) en 100 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 21 g de α, α, α -trifluor-p-cresol en 10 ml de dimetilformamida y 24 g de ácido 2-bromopropiónico. Después del desprendimiento de hidrógeno, la mezcla se calienta a 90°C durante 14 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 100 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extracta con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 23 g de producto. Una muestra de 3,5 g se cromatografía sobre gel de sílice con hexano-éter-ácido acético (80:20:1) como disol-

20

25

vente para dar 2,3 g de cristales blancos. La recristalización en hexano proporciona cristales, p.f. 81-82°C.

EJEMPLO 93

2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)-1-propanol

5 A 150 ml de diborano 1M en tetrahydrofurano, se añaden 13,5 g de ácido 2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)-propiónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se vierte en 400 g de agua de hielo. La mezcla se extracta con éter y se seca el extracto sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 14,6 g de líquido incoloro. 10 La destilación proporciona 8,1 g de líquido que cristaliza para dar el producto, p.f. 29-32°C.

EJEMPLO 94

O-metanosulfonato de 2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)-1-propanol

15 Como en el ejemplo 56, se hacen reaccionar 7,95 g de 2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)-1-propanol con 4,7 g de cloruro de metanosulfonilo en 100 ml de diclorometano, en presencia de 7,3 g de trietilamina. El producto (10,92) 20 se obtiene en forma de un líquido de color amarillo pálido.

EJEMPLO 95

Bromo { p-[2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi]fenil } acetato de metilo

25 En la forma descrita en el ejemplo 68, se hacen reaccionar 46 g de p-hidroxifenilacetato de metilo con O-me-

tanosulfonato de 2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)-1-propanol en 400 ml de N,N-dimetilacetamida a 100°C durante 18 horas. El producto, en forma de un aceite, se disuelve en 12,50 ml de tetracloruro de carbono y se añade N-bromo-
5 succinimida. Se añade bromuro de hidrógeno anhidro y la mezcla se agita y refluje durante 24 horas. La mezcla se filtra a través de una columna corta de gel de sílice y el disolvente se separa para dar el producto en forma de aceite.

EJEMPLO 96

10

(p-terc-butilfenoxi){p- $\sqrt{2}$ -(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)-propoxi/7fenil}acetato de metilo

15

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 2,55 g de p-terc-butilfenol con 0,017 moles de bromo{p- $\sqrt{2}$ -(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de aceite viscoso.

EJEMPLO 97

20

(α, α, α -trifluor-m-toliloxi){p- $\sqrt{2}$ -(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/7fenil}acetato de metilo

25

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hace reaccionar 0,017 moles de bromo{p- $\sqrt{2}$ -(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/7fenil} acetato de metilo con 2,75 g de α, α, α -trifluor-m-cresol en 75 ml de tetrahidrofurano a

80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

EJEMPLO 98

5 (p-fenoxifenoxi){p-2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/phenil}acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 35, se hacen reaccionar 4,66 g de p-fenoxifenol con 0,02 moles de bromo{p-2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/phenil}acetato de metilo en metanol-benceno a reflujo durante 24 horas para dar el producto en forma de una goma.

10

EJEMPLO 99

(α, α, α -trifluor-p-toliloxi) p-2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/phenil}acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo{p-2-(α, α, α -trifluor-p-toliloxi)propoxi/phenil}acetato de metilo con 2,75 g de α, α, α -trifluor-p-cresol en 75 ml de tetrahydrofurano a 80°C durante 24 horas, para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

15

EJEMPLO 100

2-(p-fluorfenoxi)etanol

A 200 ml de diborano 1M en tetrahydrofurano (enfriado a -10°C) se añaden gota a gota 16 g de ácido 2-(p-fluorfenoxi)acético en 100 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se agita durante la noche y se vierte en 100 g de

25

hielo y 250 ml de cloroformo. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extracta con cloroformo. La capa orgánica y los extractos se combinan, se seca sobre sulfato de magnesio y se retira el disolvente bajo vacío. El aceite residual de color amarillo pálido se destila para dar 14,8 g de producto en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 101

O-metanosulfonato de 2-(p-fluorfenoxi)etanol

Como en el ejemplo 56, se hacen reaccionar 12,5 g de 2-(p-fluorfenoxi)etanol con 7 ml de cloruro de metanosulfonilo en 100 ml de diclorometano en presencia de 23 ml de trietilamina. El producto (18 g) se obtiene en forma de un líquido incoloro.

EJEMPLO 102

Bromo{p-2-(p-fluorfenoxi)etoxi/7fenil}acetato de metilo

En la forma descrita en el ejemplo 17, se hacen reaccionar 58,5 g de p-hidroxifenilacetato de metilo en 500 ml de N,N-dimetilacetamida con 0,35 ml de O-metanosulfonato de 2-(p-fluorfenoxi)etanol a 100°C durante 18 horas, para dar un sólido de color blanco mate. El sólido se disuelve en 1.500 ml de tetracloruro de carbono y se añade N-bromosuccinimida. Se añade bromuro de hidrógeno anhidro y la mezcla se agita y refluje durante 24 horas. La mezcla se pasa a través de una columna corta de gel de sílice y se retira el disolvente para dar el producto.

EJEMPLO 103

(p-terc-butilfenoxi) {p-2-(p-fluorfenoxi)etoxi} / fenil } acetato de metilo

5 En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo {p-2-(p-fluorfenoxi)propoxi} / fenil } acetato de metilo con 2,55 g de p-terc-butilfenol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto.

EJEMPLO 104

10 (α, α, α -trifluor-p-toliloxi) {p-2-(p-fluorfenoxi)etoxi} / fenil } acetato de metilo

15 En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo {p-2-(p-fluorfenoxi)propoxi} / fenil } acetato de metilo con 2,75 g de α, α, α -trifluor-p-cresol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de una goma.

EJEMPLO 105

(p-fenoxifenil) {p-2-(p-fluorfenoxi)etoxi} / Fenil } acetato de metilo

20 En la forma descrita en el ejemplo 35, se hacen reaccionar 4,66 g de p-fenoxifenol con 0,02 moles de bromo {p-2-(p-fluorfenoxi)propoxi} / fenil } acetato de metilo en metanol-benceno a reflujo durante 24 horas, para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

EJEMPLO 106

(3,4-dimetilfenoxi){p-2-(p-fluorfenoxi)etoxi/phenil}
acetato de metilo

5 En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 0,017 moles de bromo p-2-(p-fluorfenoxi)etoxi/-fenil acetato de metilo con 0,017 moles de 3,4-dimetilfenol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 18 horas, para dar el producto en forma de una goma.

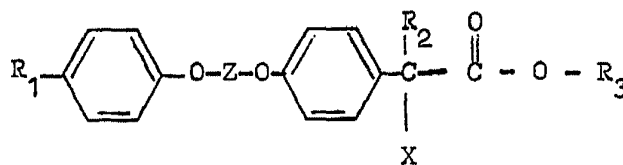
EJEMPLO 107

10 (p-isopropilfenoxi){p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/phenil}
acetato de metilo

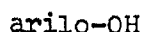
15 En la forma descrita en el ejemplo 71, se hacen reaccionar 7,9 g de bromo {p-3-(p-clorofenoxi)propoxi/phenil} acetato de metilo con 2,86 g de p-isopropilfenol en 75 ml de tetrahidrofurano a 80°C, durante 18 horas, para dar el producto en forma de un sólido.

20 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.

ciclohexilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5 en la que X es halógeno, O-SO₂-alquilo inferior, O-SO₂-Ar y R₁, R₂, R₃ y Z se definen como anteriormente, con compuestos fenólicos de fórmula:



10 en donde arilo se define como anteriormente, en un disolvente inerte, tal como un alcohol inferior, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, xileno, tolueno, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida y similares, en presencia de una base tal como alcóxidos inferiores de sodio, hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares; y recuperar el compuesto resultante del medio de reacción.

15 2.- Procedimiento para preparar ácidos y ésteres 2-ariloxi-2-(para-fenoxialcoxi)fenilacéticos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 70 hojas escritas a máquina por una sola cara.

12 JUL. 1978
Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

El Sr. Firmador J. Susra Díaz