



5 ENE

273463



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en
"MÜLHEIM/RUHR, Kaiser-Wilhelm-Platz, 1
(Alemania); por:"PROCEDIMIENTO PARA LA
FABRICACION DE AZULENOS SUSTITUIDOS".

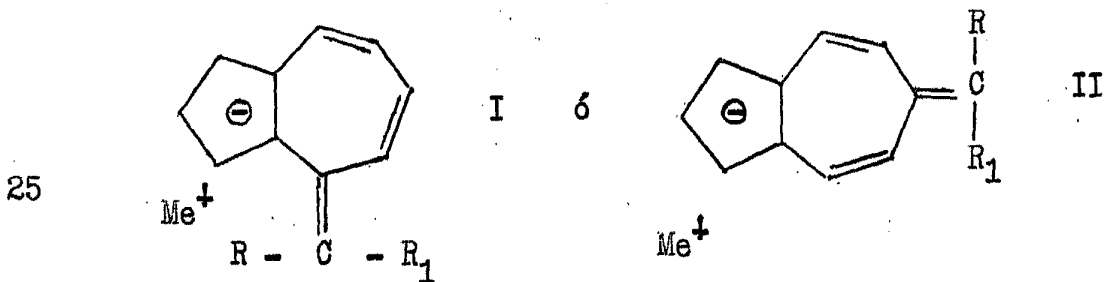
-----ooo000ooo-----

Mientras que para la introducción de sustituyentes en el anillo 5 de azulenos, o sea en la posición 1 y 3, se conoce ya toda una serie de procedimientos (W. Treibs, Fortschr. chem. Forschung 3, 334 (1955), K. Hafner, Z. angew. Ch. 70, 419-430
5 (1958), patente alemana 1.059.447, patente alemana 1.064.509, solicitud de patente alemana St 16 278 IVb/12 o), la fabricación de azulenos sustituidos en el anillo 7 se logra sólo por síntesis total del sistema bicíclico o por el procedimiento de la sustitución nucleofila en posición 4 u 8 con ayuda de



10 combinaciones metalorgánicas (pat. alemana 1.002.775).

Se ha encontrado al fin un procedimiento que permite
sustituir grupos alquilo en posición 4, 6 u 8 del azuleno en el
átomo C α de un modo técnicamente muy sencillo y ventajoso. El
procedimiento se basa en el conocimiento de que los grupos al-
15 quilo en posición 4, 6 u 8 del sistema bicíclico, los cuales
llevan por lo menos un átomo de hidrógeno en el átomo C α , reac-
cionan con sustancias que ceden metal, tales como amiduros, me-
tatalquileno, metalarileno, hidruros metálicos o metales alcali-
nos, en presencia de sustancias transmisoras de metal, tales co-
mo estírol, bajo intercambio simultáneo de hidruro metálico, de
20 que con esto se forman sales de 4 u 8 ó 6-alquilideno-azulenato
de las siguientes fórmula I ó II:



en donde R y R₁ representan hidrógeno o sustituyentes monovalen-
tes tales como, eventualmente, restos alquilo o arilo sustituí-
dos, o bien grupos alcoxi o nitro o átomos halógeno, y Me un me-
30 tal, tal como un metal alcalino o alcalinotérreo, y de que las
sales de alquilideno-azulenato pueden reaccionar con agentes
electrofilos en forma de nuevos azulenos sustituidos.

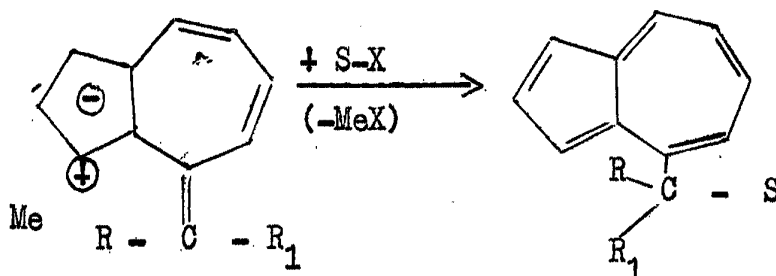


35 Los átomos de hidrógeno en aquellos átomos de carbono del azuleno de partida, los cuales no hay que hacer reaccionar en el sentido del invento, pueden estar sustituidos de cualquier forma deseada, por ejemplo por grupos alquilo, arilo, halógeno, nitró o alcoxi.

40 En el procedimiento según el invento los productos de partida, es decir el azuleno utilizado, alcoholado en el anillo, y los componentes que ceden metal, o bien el metal en presencia de una sustancia transmisora de metal se hacen reaccionar en un disolvente orgánico indiferente, de preferencia dietiléter, éter glicol-dimetílico o tetrahidrofurano, en proporción equimolar. Según sea el disolvente elegido, la sal de alquilideno-azuleniato
45 sale en forma cristalina o permanece en solución, y en esta forma se la puede utilizar para otras reacciones. La reacción se desarrolla con buen rendimiento a temperaturas de unos -30 a unos $+ 50^{\circ}\text{C}$, y lo conveniente es realizarla a unos 0° hasta 20°C .

50 Los alquilos y arilos de metal alcalino reaccionan sólo con azulenos alcoholados en posición 4, 6 y 8, bajo intercambio simultáneo de hidruro metálico. Si una de estas posiciones no está ocupada, la reacción se desarrolla en la forma descrita en la patente alemana 1.002.755.

55 La reacción de las sales de alquilideno-azuleniato con agentes electrofilos se desarrolla en el sentido de la siguiente igualdad:



60 En esta igualdad, SX existe en términos completamente
generales para combinaciones que reaccionan con combinaciones
metalorgánicas, tales como combinaciones de halógeno orgánicas,
anhídrido carbónico o combinaciones de carbonilo. Las sales de
alquilideno-azuleniato obtenidas primeramente como productos in-
65 termedios, se las puede seguir transformando directamente después
de su preparación, sin necesidad de aislarlas.

El procedimiento según el invento tiene una extensa po-
sibilidad de aplicaciones, y permite llegar con facilidad y ren-
dimientos sorprendentemente buenos a los derivados de azuleno
70 que hasta ahora no eran susceptibles de obtención.

Las combinaciones accesibles conforme al procedimiento
sugerido por el invento son sumamente valiosas desde el punto de
vista farmacológico como derivados de azuleno solubles en agua,
así como debido a sus grupos particularmente funcionales, y lo
75 mismo como sustancias antiflogísticas.

A continuación se exponen unos ejemplos para explicar
el invento:

EJEMPLO 1:

19,8 g de guayazuleno se mezclan bajo atmósfera de nitrógeno con



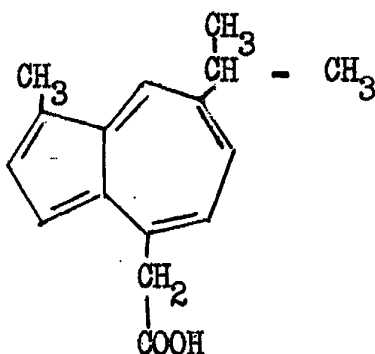
273463

80 160 ml de una solución de 0,65 molar de sodio-N-metil-anilida
en éter.

Al cabo de 20 minutos se aspiran los cristales precipitados bajo nitrógeno, y se lavan con éter. Se obtienen así 20 g de sodio-1-metil-7-isopropil-4-metilen-mono-eterato en prismas
85 amarillos (lo que equivale al 68% del teórico), luego se le suspende bajo nitrógeno en 300 ml de benzol absoluto y se introduce anhídrido carbónico en la suspensión. Con esto se precipita la sal
sódica del ácido 1-metil-7-isopropil-azulil-4-acético. Por acidificación con ácido sulfúrico 2n se obtiene una solución del ácido
90 1-metil-7-isopropil-azulil-4-acético libre en benzol. Después de la eliminación del disolvente se obtiene el ácido en forma de agujas azules.

Rendimiento:

16 g de ácido 1-metil-7-isopropil-azulil-4-acético, o
95 sea 97 % del teórico. Punto fusión 102,5 - 103,5°C.



100 EJEMPLO 2:

Se preparan según el ejemplo 1 17 g de sodio-1-metil-7-isopropil-4-metilen-sazuleniato-mono-eterato, se suspenden en 300 ml de éter absoluto y, bajo remoción, se agregan

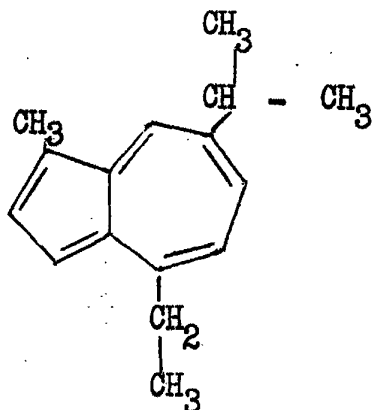


40 ml de metil-yoduro. En el transcurso de unos pocos minutos la
105 mezcla se vuelve azul y se precipita el yoduro sódico. La mezcla
reaccionante se remueve todavía durante una hora a temperatura
ambiente y luego se la aspira para separarla del yoduro sódico
precipitado y se lava éste con éter. El filtrado azul se lava con
110 agua y seca a través de sulfato sódico, y el disolvente se sepa-
ra al vacío. Después de la cromatografía en óxido de aluminio
neutral con éter de petróleo se obtiene un aceite azul.

Rendimiento: 9,5 g de 1-metil-4-etil-7-isopropil-azuleno (que
equivale al 78% del teórico).

Máximos de absorción: 728 (122), 658 (350), 604 (415) m μ (ξ)
115 en n-hexano.

Trinitrobenzolato: Agujas negras del punto fusión 119,5-120°C.



120

EJEMPLO 3:

Según el ejemplo 1 y a partir de guayazuleno y
sodio-N-metil-anilida, se preparan 20 g de sodio-1-metil-7-
125 isopropil-4-metilen-azuleniato-mono-eterato, y bajo remoción y

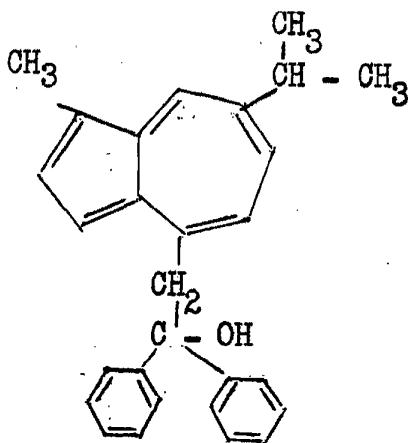
273463



atmósfera de nitrógeno se le mezcla con una solución de 18 g de benzofenona en 300 ml de benzol. La mezcla se torna rápidamente azul y luego se la sigue removiendo todavía durante 30 minutos, después se deslíe con 1000 ml de éter y se la agita con agua.

130 Se seca la fase orgánica a través de sulfato sódico, se separa el disolvente al vacío y se cromatografía el residuo en óxido de aluminio neutral (etapa de actividad III). Con éter de petróleo se pueden eluir 8 g de guayazuleno no reaccionado. En la columna queda una zona azul que se eluye con éter. Después de
135 separar el disolvente se obtiene un aceite azul.

Rendimiento: 25 g de 1-metil-7-isopropil-4- β -hidroxi- β,β -difenil-etil-azuleno (lo que equivale al 97% del teórico).



140

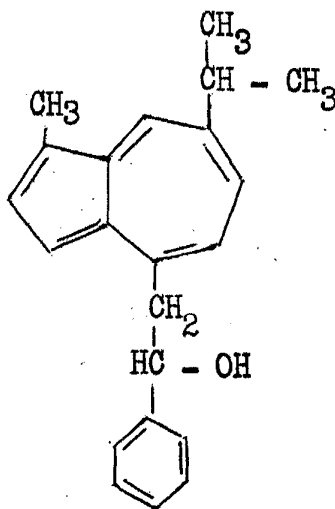
EJEMPLO 4:

Según la prescripción señalada en el ejemplo 1 se preparan 20 g de sodio-1-metil-7-isopropil-4-metilen-azuleniato-
145 mono-eterato, se suspenden en 200 ml de benzol absoluto y se agregan 11 ml de benzaldehído. Se remueve durante 4 horas, se



lava con agua y se cromatografía en óxido de aluminio. Se obtienen así agujas azul claro del punto fusión 117-118° C.

Rendimiento: 11 g de 1-metil-7-isopropil-4-β-hidroxi-β-fenil-150 etil-azuleno (lo que equivale al 53% del teórico).



155

EJEMPLO 5:

Bajo atmósfera de nitrógeno se enfría hasta -25°C una solución de 14,2 g de 6-metil-azuleno en 350 ml de éter absoluto. A esta solución se agregan, bajo remoción simultánea, 300 ml de 160 sodio-N-metil-anilida 0,6 m etérea, con lo que la mezcla reaccionante permanece invariablemente violeta. Se separa ahora el baño frigorífico de metanol-hielo seco, se deja subir la temperatura de la solución hasta 0°C y se la mantiene aquí durante 20 minutos. Con esto se produce un viraje de color desde violeta 165 a amarillo oscuro y se precipitan cristales amarillos. A continuación se vuelve a enfriar inmediatamente hasta -40°C y, transcurridos 10 minutos, se aspira bajo nitrógeno el precipitado

273463



170 resultante. Después de lavar con éter absoluto se obtienen cristales amarillos, los cuales humean al aire y, bajo calentamiento, adquieren una tonalidad azul.

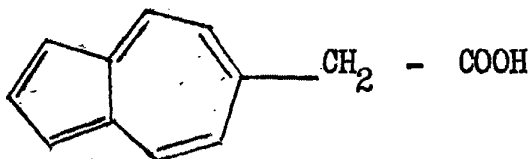
Rendimiento: 21 g de sodio-6-metilen-azuleniato-mono-eterato (lo que equivale al 89% del teórico).

175 Al sodio-6-metilen-azuleniato-mono-eterato se le suspende bajo nitrógeno en 300 ml de éter absoluto y se hace pasar anhídrido carbónico por esta suspensión. La sal sódica del ácido azulil-6-acético se separa entonces en forma de precipitado azul. A éste se le aspira y se le lava con éter.

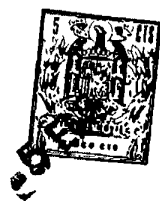
Rendimiento: 11 g de sal sódica del ácido azulil-6-acético (lo que equivale al 60% del teórico).

180 La sal sódica se disuelve en agua, y con éter se separan las impurezas eventualmente existentes. La solución acuosa violeta se acidifica con un poco de ácido sulfúrico diluido y al ácido azulil-6-acético libre se le recoge en 200 ml de éter. Después de la separación del disolvente se obtienen cristales azul-violeta
185 del punto fusión 126-127°C.

Rendimiento: 8,5 g ácido azulil-6-acético (que equivale al 86% del teórico).



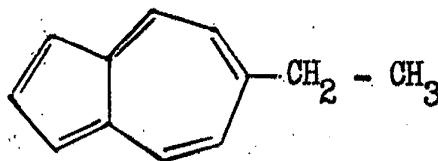
273463



EJEMPLO 6:

190 Se preparan 21 g de sodio-6-metilen-azuleniato-mono-
eterato tal como se indica en el ejemplo 5, se suspenden en
300 ml de éter absoluto y se agregan 100 ml de metilioduro bajo
remoción simultánea. La mezcla se torna violeta y después de 2
horas se la sigue tratando como se explica en el ejemplo 2 para
195 el 1-metil-4-etil-7-isopropil-azuleno. Se obtiene el 6-etil-
azuleno-en tabletas violetas. Rendimiento: 5 g (lo que equivale
al 36% del teórico), punto fusión 50-51°C.

Trinitrobenzolato: agujas marrón oscuro, punto fusión 100-101°C



200 EJEMPLO 7:

17 g de 4,6,8-trimetil-azuleno, disueltos en 750 ml de
éter absoluto, se remueven lentamente a -20° bajo atmósfera de
nitrógeno con 7,4 g de n-butil-litio en 120 ml de benzol, con lo
que la solución inicialmente violeta adquiere una tonalidad ama-
205 rillo oscuro. Se sigue removiendo durante 30 minutos a -20° y
después se hace pasar una corriente de anhídrido carbónico por la
solución. La solución se torna de nuevo violeta y la sal de li-
tio del ácido 6,8-dimetil-azulil-4-acético se separa en manchas
violeta. El tratamiento análogo al ejemplo 1 suministra el ácido
210 libre en forma de agujas violeta del punto fusión 121-122° bajo
descomposición).

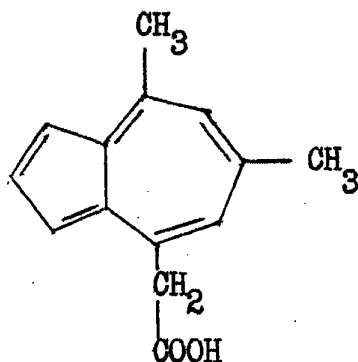


273463

Rendimiento: 17,6 g de ácido 6,8-dimetil-azulil-4-acético (lo que equivale al 82% del teórico).

Máximos de absorción: 553 (955), 591 (803), 652 (α 76) m μ (ξ)

215 en benzol.



220 EJEMPLO 8:

17 g de 4,6,8-trimetil-azuleno se traspasan según ejemplo 7 al litio-6,8-dimetil-4-metilen-azuleniato. A -20° se aspira a través de la solución una corriente de aire seco. Después de cuatro horas se descompone con metanol/agua y se lava la fase orgánica a neutralidad. Después de separar el disolvente queda un aceite violeta; el 4,6,8-trimetil-azuleno que no ha reaccionado se separa en óxido de aluminio (neutral, II éter de petróleo), y la zona violeta que queda se eluye con benzol. Después de separar el disolvente se obtienen cristales duros, azul-violeta, del punto fusión 155-156°C.

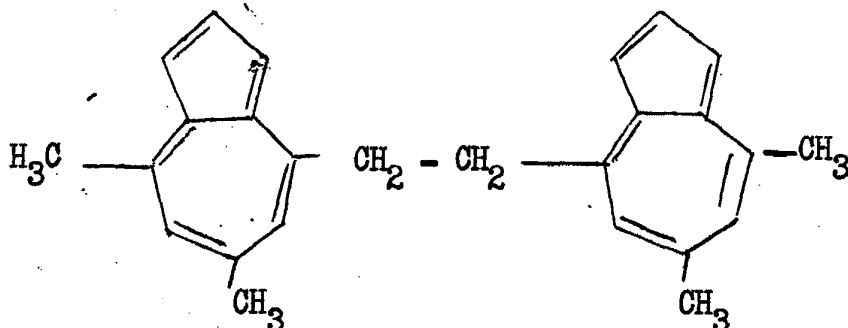
Rendimiento: 7,35 g de 1,2-bis (6,8-dimetil-azulil-4)-etano (lo que equivale al 43,4% del teórico) (después de tener presente el 4,6,8-trimetil-azuleno recuperado, 82,5 % del teórico).

Máximos de absorción: 547 (1033) 565 (979) 588 (911) 647 (325)

235 m μ (ξ) en n-hexano.



273463

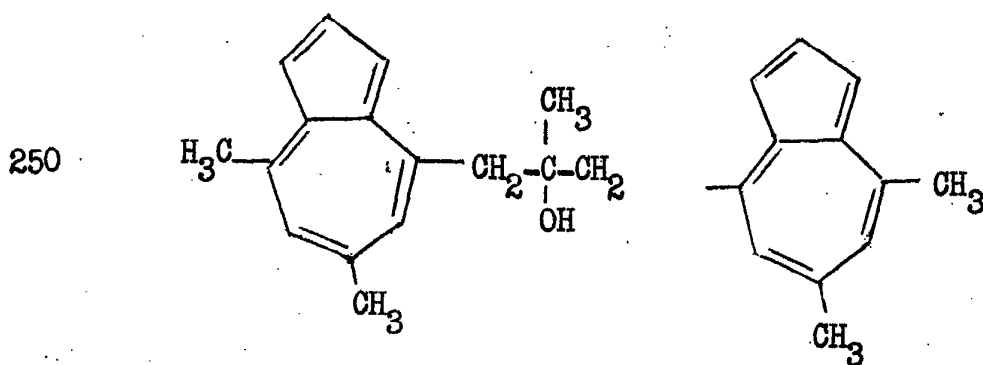


EJEMPLO 9:

17 g de 4,6,8-trimetil-azuleno se traspasan según ejemplo 7 al litio-6,8-dimetil-4-metilen-azuleniato. A -20°C se introducen despacio 7,85 g de cloruro de acetilo y la solución se torna violeta. Se descompone con metanol/agua y se lava la fase orgánica a neutralidad. Después de separar el disolvente se obtienen cristales duros, violeta, del punto fusión 162-163°.

Rendimiento: 15,4 g de 1,3-bis(6,8-dimetil-azulil-4)-terc. butanol (lo que equivale al 80,5% del teórico).

Máximos de absorción: 550 (1140), 587 (1103), 648 (363) m μ (ϵ) en n-hexano.





273463

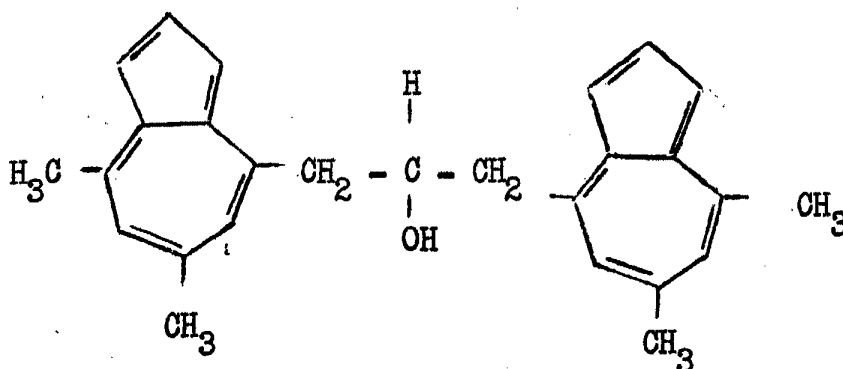
5 EMB

EJEMPLO 10:

17 g de 4,6,8-trimetil-azuleno se traspasan según el ejemplo 7 en el litio-6,8-dimetil-4-metilen-azuleniato. A la solución se le agregan lentamente 3,7 g del ester etílico del ácido fórmico en 100 ml de éter. Se continúa removiendo durante 45 minutos y se descompone con metanol/agua. Después de lavar la fase orgánica a neutralidad y de separar el disolvente se separa en el óxido de aluminio (neutral, II) el 4,6,8-trimetil-azuleno que no ha reaccionado y se eluye con cloroformo el anillo violeta que queda. Se separa el disolvente. Se obtienen cristales azul oscuro del punto fusión 141-142°.

Rendimiento: 11,3 g de 1,3-bis(6,8-dimetil-azulil-4)-propanol (2) (lo que equivale al 61,5% del teórico).

Máximos de absorción: 551 (1240), 590 (1124), 650 (534) m μ (ξ) en n-hexano.



EJEMPLO 11:

17 g de 4,6,8-trimetil-azuleno se traspasan según ejemplo 7 al litio-6,8-dimetil-4-metilen-azuleniato. A -20° se

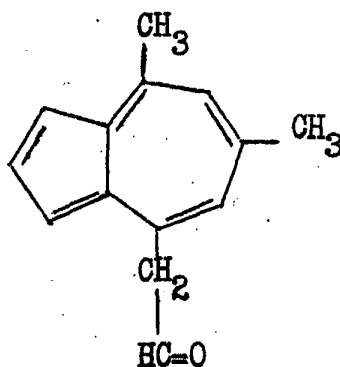
273463



275 agrega lentamente a gotas una solución de 13,6 g de N-metilfor-
manilida en 100 ml de éter, con lo que la mezcla reaccionante se
torna violeta. Se agita durante 30 minutos a -20° y se sigue re-
moviendo durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego, bajo
enfriamiento con hielo, se mezcla con 30 ml de metanol y, por úl-
timo, con precaución, se acidifica hasta pH 3-5 con ácido sulfú-
280 rico n/2. Después de desprender el disolvente se separa por óxido
de aluminio (básico, III, éter de petróleo) el 4,6,8-trimetil-
azuleno que no ha reaccionado, y con éter se eluye la zona viole-
ta que queda. Después de desprender el disolvente queda un aceite
violeta sensible al aire y ácido.

285 Rendimiento: 15 g de 6,8-dimetil-azulil-4-acetaldehido (lo que
equivale al 76% del teórico).

Máximas de absorción: 552 f 588 m 648 m m μ .



290

----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de azulenos sus-
295 tituidos, caracterizado porque a un azuleno alcoholado en posición



5 ENE

300 4, 8 ó 6, en el que el átomo de carbono α del resto alquilo tiene por lo menos un átomo H y en el que las demás posiciones del sistema bicíclico pueden estar sustituidas por grupos indiferentes, se le trata con una combinación que cede metal, y a la sal de alquili-
deno-azuleniato resultante se hace reaccionar seguidamente con una combinación electrofílica.

305 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque a los productos de partida se les hace reaccionar en proporción equimolar en presencia de un agente transmisor de metal en un disolvente orgánico indiferente a temperaturas de unos -30 hasta unos $+50^{\circ}\text{C}$.

310 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque a un azuleno alcohilado en posición 4, 8 ó 6, en el que el átomo de carbono α del resto alquilo tiene por lo menos un átomo H, y en el que las demás posiciones del sistema bicíclico pueden estar sustituidas por grupos indiferentes, se le hace reaccionar con un metal alcalino en presencia de un agente transmisor de metal.

315 4.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE AZULENOS SUSTITUIDOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 ENE. 1962

Luis Alvarez