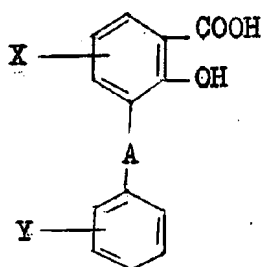


286 157

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO".



Los ácidos salicílicos sustituidos en la posición 3 por un resto aralquilo, de la fórmula general



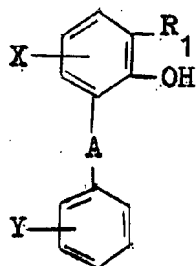
- 5 en la que X e Y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo o grupos inferiores alquilo o alcoxi, y A un resto alquilenos saturado o no saturado, de cadena recta o ramificado, de 2-4 átomos de carbo-



o sus sales alcalinas. Esta carboxilación se realiza de preferencia bajo las condiciones de reacción de la síntesis Kolbe-Schmitt o de una de las conocidas variantes de este procedimiento (cfr. Chem.Reviews 57 /1957, pág. 583). En lugar de fenoles libres pueden someterse también derivados o-metalizados a la carboxilación.

Otro método para la introducción del grupo carboxilo en la posición o correspondiente al grupo hidroxilo fenólico consiste en tratar un fenol sustituido de la fórmula

40

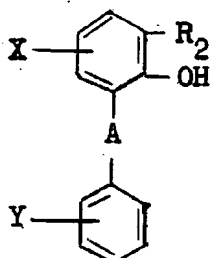


45

con un oxidante. El sustituyente R_1 puede significar aquí un grupo alquilo inferior, un grupo alcohol primario o secundario $-CH_2OH$ o bien $-CH(R)-OH$, un grupo aldehído o ceto $-CHO$ o bien $-CO-R$ o un grupo aminometileno primario, secundario o terciario $-CH_2NRR$.

El grupo carboxilo también puede introducirse si se trata un fenol sustituido de la fórmula

50



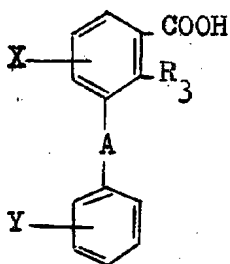
con agentes saponificantes. Aquí el sustituyente R_2 puede significar un grupo de éster de ácido orgánico $-COOR$, un grupo de amida de ácido



55

orgánico -CO-NRR, un grupo nitrilo -CN o un grupo triclorometil -CCl₃.

Otra posibilidad consiste en transformar, en un derivado del ácido benzoico de la fórmula



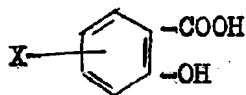
60

el resto R₃ en el grupo hidroxilo. Así, por ejemplo, se puede liberar el agrupamiento fenólico saponificando un grupo hidroxilo esterificado o sometiendo a un grupo hidroxilo esterificado a uno de los métodos conocidos de disociación de éter (tratamiento con hidrácido halogenado, hidrogenación). Pero también pueden traspasarse otros grupos funcionales al grupo hidroxilo, por ejemplo un grupo amino (a través del grupo diazonio y de su reducción por cocción según Sandmeyer).

65

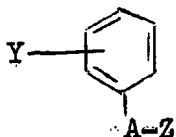
Por último, los nuevos compuestos pueden prepararse también aralkilando en la posición 3 un ácido salicílico de la fórmula

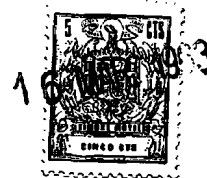
70



o sus derivados funcionales (por ejemplo los ésteres), para lo cual se le deja reaccionar con un compuesto aralkilo de la fórmula

75

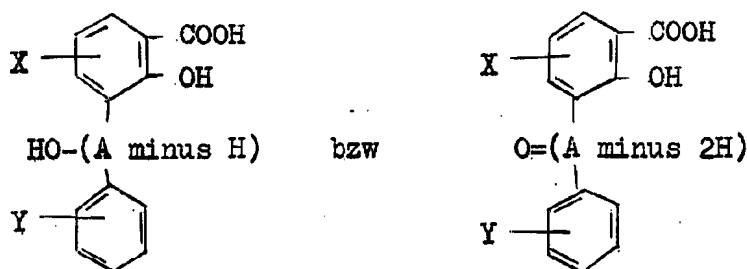




en la que Z significa un resto ácido reaccionable (halógeno o el resto de un ácido sulfónico), o con los correspondientes aralquenos.

Pero también se puede llevar a cabo la fabricación del resto aralquilo estable en la posición 3 reduciendo los grupos hidroxilo alcoholicos o los cetogrupos en derivados del ácido salicílico de la fórmula

80



85

En las reacciones citadas más arriba, a veces es deseable o necesario bloquear interinamente la posición p correspondiente al grupo OH mediante un grupo facilmente disociable después de realiza da la reacción. Para ello interesan halógeno, grupos nitro o amino, a los que puede volverse a separar, por ejemplo, por procedimiento de reducción; otra posibilidad es el bloqueo de la posición p con un resto butilo terciario, que sea disociable con cloruro de aluminio.

90

La fabricación de los ácidos aralquil-salicílicos no saturados (A = resto alquileno ramificado o de cadena recta, no saturado) se realiza en principio en forma análoga a los compuestos saturados en donde sin embargo son poco apropiados los métodos en los que se ve afectado el grupo aralquilo no saturado.

95

Los ácidos aralquil-salicílicos no saturados tienen por sí mismos una acción muy reductora del azúcar en sangre. Pero también son valiosos productos intermedios para la fabricación de compuestos

100

286157



de la fórmula anterior, en la que A significa un resto alquileo saturado, puesto que por hidrogenación pueden ser fácilmente pasados a los ácidos aralquil-salicílicos saturados.

105

E J E M P L O S

1.) Acido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico

110

En una solución de 38 g de 2-(α -metil-bencilo)-fenol en 500 cm³ de xilol se introducen, bajo reflujo e introducción continua de anhídrido carbónico 8,8 g de sodio en trozos pequeños en el transcurso de 2 horas. Seguidamente se sigue calentando todavía durante 4 horas más haciendo pasar al mismo tiempo anhídrido carbónico. Después del enfriamiento se disuelven con alcohol los restos de sodio que no han reaccionado y se concentra la solución al vacío. Se recoge el residuo en agua, se acidula y se extrae con éter. De la solución etérea se saca el ácido formado con solución de sosa, mientras que el fenol de partida que no ha reaccionado permanece en el éter y se le recupera. Ahora se acidula la solución de sosa, se la vuelve a extraer con éter y se concentra este último después del secado. Como residuo se obtienen 29,5 g (= 63,6% del teórico) de ácido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico del punto de fusión 132-134°, el cual sube hasta 136-138° después de la recristalización a partir de benzol-ligroina (5:1) o a partir del 50 % del alcohol acuoso.

115

120

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:



286157

Punto de fusión

<u>Acido 3-(α, α-dimetil-bencilo)-salicílico</u>	199-200°
<u>Acido 3-(α-metil-2'-metilbencilo)-salicílico</u>	186-187°
<u>Acido 3-(β-fenil-etil)-salicílico</u>	145-147°
<u>Acido 3-(α-etil-bencilo)-salicílico</u>	114-116°

130 2.) Acido 3-(α -metil-2'-metoxibencilo)-salicílico

12,2 g de sal sódica de 2-(α -metil-2'-metoxi-bencilo)-fe
nol se disuelven en 35 cm³ de dietilenglicol-dimetileter y en el
autoclave de 200 cm³ se calientan durante 10 horas a 200°, y 105
atm de anhídrido carbónico. La preparación posterior se realiza como
135 en el ejemplo 1°. Rendimiento: 60 % del teórico de ácido 3-(α -metil-
2'-metoxibencilo)-salicílico del punto de fusión de 176°.

3.) Acido 3-(α -metil-4'-clorobencilo)-salicílico

2,77 g de sodio se disuelven en 50 cm³ de metanol absoluto
y se agregan 27 g de 2-(α -metil-4'-clorobencilo)-fenol (punto de
140 ebullición 0,2 159-160°). El metanol se evapora al vacío. El resi-
duo se recoge dos veces en 20 cm³ de xilol absoluto cada vez y se
vuelve a concentrar al vacío. Finalmente se echan otra vez 30 cm³
de xilol y se destila éste sin vacío introduciendo simultáneamente
nitrógeno. Después de la adición de 100 cm³ de xilol se introduce
145 anhídrido carbónico seco durante 9 horas a 130-140° con remoción
simultánea. La preparación posterior se realiza lo mismo que en el
ejemplo 1°. Rendimiento: 15,6 g de ácido 3-(α -metil-4'-clorobencilo)-
salicílico del punto de fusión de 189°.

150 4.) Acido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico por oxidación de un derivado
de saligenina

a) 3-(α -metil-bencilo)-5-cloro-saligenina



286157

23,3 g de 2-(α -metil-bencilo)-4-cloro-fenol (cfr. J.Amer Soc. 76 /1954, pág. 4547) se agitan a 40° durante 12 horas después de la adición de 4 g de hidróxido sódico en solución acuosa al 10 % y 15 g de solución de formalina al 40 %. Seguidamente se acidula y se extrae con éter. El extracto se lava con solución de sosa y luego con agua a neutralidad, se seca y se concentra. Como residuo quedan 26 g (= 99 %) de aceite amarillento, que según la prueba de cromatografía con papel, es uniforme y está libre de material de partida.

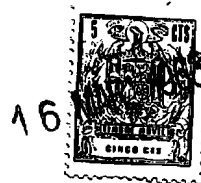
b) 3-(α -metil-bencilo)-saligenina

15,5 g del producto obtenido en el punto a) se disuelven en 350 ml de metanol y se deslienan con 62 ml de lejía de sosa l n. Después de la adición de carbón paladio al 10 % suspendido en agua se hidrogena a presión normal. Luego se filtra la solución para separarla del catalizador, se la concentra y el residuo se acidula. Después de la extracción con cloruro de metileno se lava la solución orgánica a neutralidad, se seca y concentra. Por adición de ligroina se obtienen 8,7 g; (= 65 %) de cristales. Después de la repetida recristalización a partir de ligroina-cloruro de metileno, los cristales blancos funden a 64-66° (reacción FeCl_3 en CH_3OH : azul).

El ácido obtenido según el ejemplo 1 puede reducirse con hidruro de litio-aluminio en un derivado de saligenina, el cual no produce con el producto anterior ninguna depresión del punto de fusión.

c) Alcohol 2-metoxi-3-(α -metil-bencilo)-bencílico

5 g de 3-(α -metil-bencilo)-saligenina se disuelven en 50 ml de metanol y se agregan 1,8 g de metilato sódico y 5 ml de metilyoduro. Después de hervir durante 4 horas bajo reflujo se echan otros 5 ml de metilyoduro y se calienta durante otras 3 horas.



286157

Luego se concentra la solución, el residuo se recoge en agua y se extrae con benzol. Para separar el material de partida que no se ha eterizado, se agita la solución de benzol con lejía de Claisen hasta que la misma quede sin color, y después se lava con agua a neutralidad, se seca y concentra. El residuo (4,3 g = 81 %) es un producto oleoso uniforme por cromatografía con papel; la reacción FeCl_3 es negativa.

185

d) Acido 2-metoxi-3-(α -metil-bencilo)-benzoico

2 g del alcohol obtenido según el punto c) se deslien con 40 ml de lejía de sosa 1 n. Bajo remoción simultánea se van agregando a gotas 50^o, 58 ml de una solución de permanganato potásico al 3%. Después de seguir removiendo durante una hora se añade un poco de alcohol y se elimina de la solución el bióxido de manganeso. Se acidula la solución clara y se extrae con éter. La solución etérea se lava a neutralidad, se seca y evapora. Como residuo quedan 1,4 g (= 66 %) de un aceite amarillento, el cual es desmatilizado directamente.

190

195

e) Acido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico

1,4 g de ácido 2 metoxi-3-(α -metil-bencilo)-benzoico se hierven durante 1 hora en reflujo con 50 ml de ácido bromhídrico al 48%. Se concentra al vacío, se recoge en solución de sosa 2 n y se extrae con benzol. Se neutraliza la solución acuosa, se mezcla con carbón y se filtra caliente. Como al acidular se obtiene un producto untuoso, se le vuelve a recoger en éter el cual se lava varias veces con agua. Después del secado y evaporación del éter queda 1 g (= 76 %) de un aceite que cristaliza inmediatamente al mezclarlo con ligroína. Después de la recristalización a partir de benzol-ligroína, el compuesto funde a 136-138^o. En el examen cromatográfico con papel, se reveló el mismo como idéntico al compuesto

200

205

286157



210 preparado según el ejemplo 1º. El punto de fusión de la mezcla no
 presenta ninguna depresión.

5.) Acido 3-(α -metil-bencil)-salicílico por oxidación de un derivado
de salicilaldehido

I.) bajo bloqueo intermedio de la posición p

215 a) 3-(α -metil-bencilo)-5-cloro-salicilaldehido

 El derivado de saligenina obtenido a partir de 55 g de
220 2-(α -metil-bencilo)-4-cloro-fenol según el ejemplo 4a) se di-
 suelve en 475 g de lejía de sosa al 10 % y después de la adi-
 ción de 58,5 g de m-nitrobenzol-sulfonato sódico se calienta
 durante 4 horas bajo reflujo (cfr. J. pr. Ch. 158, 254/1941).
 Luego se enfría la solución oscura, se gradúa hasta pH 6 con
 acido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La solución
 etérea se lava con agua, se seca y concentra. Después de la
 destilación el residuo da 34,3 g (= 55,7 %) de 3-(α -metil-
225 bencilo)-5-cloro-salicilaldehido del punto de ebullición_{0,4}:
 160-163º; punto de fusión 35 - 37º (a partir de metanol).

b) Acido 3-(α -metil-bencilo)-5-cloro-salicílico

 20 g del aldehido obtenido según el punto a) se disuelven
 en 157 ml de lejía de sosa acuosa al 10 % y, a 50º, se mezclan
230 con una solución de 13,1 g de nitrato de plata en 30 ml de agua
 (cfr. J. org. Chem 12, 85/1947). Se sigue agitando la suspensión
 durante 30 minutos a 50º, después se la aspira, el residuo se
 lava con agua y en el filtrado se introduce anhídrido sulfuroso.
 El producto untuoso precipitado se recoge en éter, y se vuelve
235 a concentrar la solución después de lavarla con agua y de secar
 la. El residuo cristalino se recristaliza a partir de toluol/
 ligroína y arroja 11,2 g (= 53 %) de ácido 3-(α -metil-bencilo)
 -5-cloro-salicílico del punto de fusión de 157 - 158º.



240 En forma análoga se obtiene el correspondiente compuesto de bromo: ácido 3-(α -metil-bencilo)-5-bromo-salicílico, punto de fusión 150 - 152°.

c) Acido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico

245 1,4 g de ácido 3-(α -metil-bencilo)-5-cloro-salicílico se disuelven en 50 ml de metanol y, después de añadir 1 g de carbón paladio al 10 %, se hidrogenan a presión normal. Después de la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada se filtra para separar el catalizador, y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo (1,2 g) se recristaliza a partir de toluol. La sustancia pura funde a 136-138° y no presenta ninguna depresión del punto de fusión con el compuesto preparado según el ejemplo 1.

250

II.) sin bloqueo de la posición p

a) 3-(α -metil-bencilo)-salicilaldehido

255 El derivado de saligenina obtenido según el ejemplo 4b) se oxida a aldehido conforme al método descrito anteriormente en el punto 5 Ia). Se obtiene el 3-(α -metil-bencilo)-salicialdehido en un rendimiento del 23 % del teórico; punto de ebullición 0,5 140- 145°; punto de fusión 30 - 33°.

b) Acido 3-(α -metil-bencil)-salicílico

260 La oxidación del aldehido se realiza de forma análoga al ejemplo 5 Ib). Se obtiene el ácido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico en un rendimiento del 93 %. Después de la recristalización a partir de toluol la combinación funde a 136 - 138°; es idéntica a los productos según los ejemplos 1 y 5 c), pues el punto de fusión mixto no presenta ninguna depresión y en el cromatograma con papel se encuentran los mismos valores Rf.

265



286157

6^a Según el método descrito en el ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

		<u>Punto de fusión</u>
270	<u>Acido 3-(χ-fenil-propil)-salicílico</u>	128 - 130 ^a
	<u>Acido 3-(α-metil-bencilo)-6-metil-salicílico</u>	129 - 131 ^a
	<u>Acido 3-(α-metil-bencilo)-5-metil-salicílico</u>	160 - 161 ^a
	<u>Acido 3-(α-metil-m-metilbencilo)-salicílico</u>	106 - 108 ^a
	<u>Acido 3-(α-metil-β-feniletíl)-salicílico</u>	125 - 127 ^a
275	<u>Acido 3-(β-o-hidroxi-feniletíl)-salicílico</u>	160 - 162 ^a
	<u>Acido 3-(α-metil-bencilo)-χ-resorcílico</u>	167 ^a
	<u>Acido 3-(α-metil-p-metilbencilo)-salicílico</u>	160 ^a

7^a De forma análoga a lo que se describe en el ejemplo 2^a - pero empleando xilol como disolvente - se obtiene el ácido 3-(α -metil-o-fluorbencilo)-salicílico del punto de fusión 157-158^a.

8^a Según el método descrito en el ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos:

		<u>Punto de fusión</u>
	<u>Acido 3-(α-metil-m-clorobencilo)-salicílico</u>	95 ^a
	<u>Acido 3-(β-o-cloro-fenetyl)-salicílico</u>	163 ^a

285 9^a Acido 3-(α -vinil-bencilo)-salicílico

11 g de sodio se funden en 400 ml de xilol seco. Luego se dejan entrar 50 g de 2-(α -fenil-alil)-fenol (preparado según B.58 /1925, pág. 275) en 100 ml de xilol. Seguidamente se introduce anhídrido carbónico durante 9 horas en la solución bajo agitación simultánea y en reflujo. Después del enfriamiento se echa un poco de alcohol y se destila el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en solución de sosa, y se extrae esta varias veces con ligroina. Del extracto de ligroina pueden recuperarse 12 g del fenol de partida que no ha reaccionado. Se

290



295

calienta la solución acuosa con carbón animal y se introduce anhídrido sulfuroso en el filtrado. El producto precipitado se aspira a temperatura ambiente, se lava varias veces con agua y se seca. De este modo se obtienen 40,2 g de ácido 3-(α -vinil-bencilo)-salicílico del punto de fusión 119-122°. Después de la

300
recristalización a partir de benzol/ligroina, el compuesto funde a 124-125°; rendimiento en producto puro: 28,2 g (= 61 % del teórico, referido a fenol de partida transformado).

305

Por hidrogenación catalítica del ácido 3-(α -vinil-bencilo)-salicílico haciendo uso de carbón paladio como catalizador se obtiene, con un rendimiento del 93 %, el ácido 3-(α -etil-bencilo)-salicílico del punto de fusión 114-116° descrito en el ejemplo 1.

10° Acido 3-(β -estiril)-salicílico

310

11,8 g de o-oxiestilbena (punto de fusión 145-146°; A. 433 /1923, pág. 240) se traspasan a la sal sódica con cantidades molares de metilato sódico (13,8 g de sodio en 40 ml de metanol absoluto). Para eliminar el metanol se agrega xilol y se destila durante tanto tiempo hasta que no pase más que xilol puro. A continuación se mezcla la solución de xilol de la sal sódica con 4,2 g de carbonato potásico y se carboxila durante

315
7 horas en el autoclave a 130° y 56 atm. de presión de anhídrido carbónico. La mezcla reaccionante se extrae entonces con agua, el extracto obtenido se acidula y se agota con éter. Se agita el extracto etéreo con solución diluida de bicarbonato

320
sódico, se acidula la solución obtenida y se filtra el precipitado. Después de la recristalización a partir de toluol se obtienen 4,9 g de ácido 3-(β -estiril)-salicílico del punto de fusión 201-203°; rendimiento 34 % del teórico.



280157

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

325 Acido 3-(α -metil- β -estiril)-salicílico p.f. 155-158^a

El o-(α -metil- β -estiril)-fenol hierve al punto de ebullición $0,1$ 123-129^a. La depuración del producto final se realiza a través de sal sódica.

330 Acido 3-(β -(2'-cloro-estiril)-salicílico p.f. 220-222^a

El o-cloro-o'-oxi-estilbenc empleado como producto de partida funde a 133^a. La depuración del producto final se realiza a través de sal sódica.

Acido 3-(α -estiril)-salicílico p.f. 143-145^a

335 El 2-(α -metilen-bencilo)-fenol empleado como producto de partida se prepara según B 36/1903 pág. 4002. La depuración del producto final se realiza por recristalización a partir de benzol-ligroina.

340 Por hidrogenación catalítica del compuesto mencionado en último lugar haciendo uso de carbon: paladio como catalizador, se obtiene con un rendimiento del 96 % el ácido 3-(α -metil-bencilo)-salicílico del punto de fusión 136-138^a

345 descrito en el ejemplo 1.



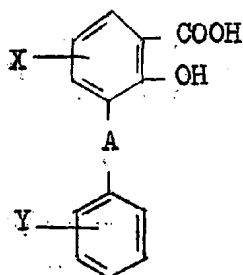
NOTA

286157

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados del ácido salicílico, caracterizado porque partiendo de la fórmula general

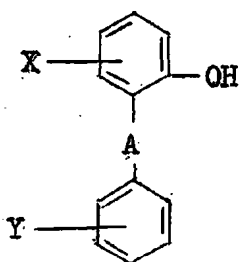
350



en la que X e Y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo o grupos inferiores alquilo o alcoxi, y A representa un resto alquileno saturado o no saturado, de cadena recta o ramificado de 2-4 átomos de carbono,

355

se trata con anhídrido carbónico un fenol sustituido de la fórmula



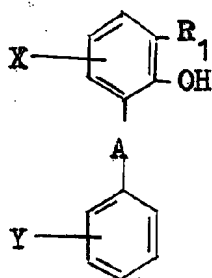
en la que X, Y y A tienen el significado anterior, o sus compuestos alcalinos, o bien

360

se trata con un oxidante un fenol sustituido de la fórmula



286157



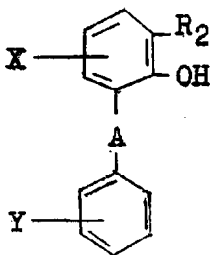
365

En la que X, Y y A tienen el significado anterior, y R₁ significa un grupo alquilo inferior, un grupo alcohol primario o secundario, un grupo ceto o aldehído o un grupo aminometileno primario, secundario o terciario,

o bien

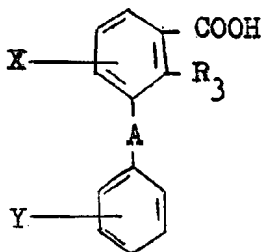
un fenol sustituido de la fórmula

370



375

en la que X, Y y A tienen el significado anterior, y R₂ significa un agrupamiento de amida o ester de ácido orgánico, un grupo nitrilo o un grupo triclorometilo es tratado con agentes saponificantes, o bien el resto R₃ se transforma en el grupo hidroxilo en un derivado del ácido benzoico de la fórmula





286157

380

en la que X, Y y A tienen el significado anterior y R₃ significa un resto traspasable al grupo hidroxilo,

o bien

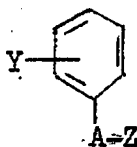
a un ácido salicílico de la fórmula



385

en la que X tiene el significado anterior,

o sus derivados funcionales, se hace reaccionar con un compuesto aralquínico de la fórmula

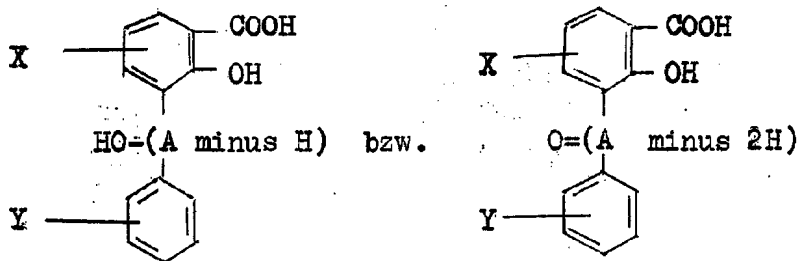


390

en la que Y y A tienen el significado anterior y Z significa un resto ácido reaccionable,

o con los correspondientes aralquenos o aralquiños, o bien el cetogruppo o grupo hidroxilo alcoholico es reducido en derivados del ácido salicílico de la fórmula

395



en la que X, Y y A tienen el significado anterior,

en donde en caso deseado o necesario se bloquea entretanto la posición p correspondiente al grupo OH por un grupo facilmente disociable después de realizada la reacción.

400

286157



2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS
DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO".

405 Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
moria Descriptiva que consta de dieciocho hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 16 MAR. 1963

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P. R.