

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1891/I. 37/LI/MIK.



306509

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de ácidos  
dimercapto-benzoicos".

=====

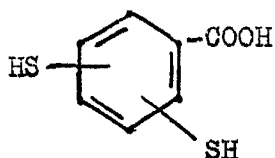
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

La presente invención se refiere a nuevos  
ácidos dimercapto-benzoicos, así como a sus sales  
alcalinas y alcalino-térreas y a su procedimiento  
de fabricación. Los nuevos productos según inven-  
5. ción corresponden a la fórmula general I,

300509

- 2 -



sin que sean vecinos todos los tres sustituyentes. Como sales alcalinas y alcalino-térreas de los mismos, entran en consideración, por ejemplo, las sales amónicas, sódicas, potásicas, de litio, calcio o magnesio.

5.

Los productos de partida según invención son ácidos benzoles 2,4-dihalógenosulfonil-halógeno, donde halógeno supone en cada caso un átomo de cloro o bromo. Así las materias de partida empleadas llevan 3 sustituyentes, de los cuales, sin embargo, solamente 2, como máximo, están en posición o. A ello hay que añadir un grupo carboxílico y/o un átomo de halógeno, manteniéndose invariable el grupo carboxílico en el producto final, mientras que el átomo de halógeno se intercambia con un grupo mercapto o con un grupo carboxílico en caso de faltar el primero.

10.

15.

20.

La reacción del procedimiento es la reducción de los grupos halógeno sulfonílicos, que se presentan en todas las variantes del procedimiento. Esta reducción se efectúa, por ejemplo, con polvo de cinc en ácido clorhídrico, pero también puede hacerse con otros agentes adecuados para la reducción, por ejemplo con estaño, hierro, amalgama de cinc, amalgama de aluminio en ácido clorhídrico, con estaño-II-cloruro en ácido



clorhídrico/ácido acético glacial o con hidruro de litio-aluminio.

El procedimiento se describe detalladamente a continuación:

5. El ácido 2,4-dimercapto benzoico se obtiene tratando un benzol 1-halógeno-2,4-dihalógenosulfonílico bajo calor con una mezcla de estaño/cinc en ácido clorhídrico, transformando los dos grupos dihalógenosulfonílicos en los grupos mercapto. Para la sucesión ulterior de la reacción hay que proteger los grupos mercapto, lo que se hace, preferentemente, por benzilización, p.e. por medio de cloruro bencílico e hidróxido sódico.
10. La sustitución del átomo de halógeno por el grupo carboxílico se efectúa transformando la solución etérica del benzol 1-halógeno-2,4-dibencil-mercapto con una solución de litio butílico en un hidrocarburo, introduciendo a continuación dióxido de carbono en la solución, acidulando la mezcla de reacción y tratando el ácido 2,4-dibencilmercapto benzoico obtenido con sodio en amoníaco o con hidrógeno excitado catalíticamente, al objeto de disociar los grupos bencílicos. El ácido 2,4-dimercapto benzoico obtenido se aísla y limpia.
15. La sustitución del átomo de halógeno por el grupo carboxílico se efectúa transformando la solución etérica del benzol 1-halógeno-2,4-dibencil-mercapto con una solución de litio butílico en un hidrocarburo, introduciendo a continuación dióxido de carbono en la solución, acidulando la mezcla de reacción y tratando el ácido 2,4-dibencilmercapto benzoico obtenido con sodio en amoníaco o con hidrógeno excitado catalíticamente, al objeto de disociar los grupos bencílicos. El ácido 2,4-dimercapto benzoico obtenido se aísla y limpia.
20. La purificación del ácido se efectúa preferentemente por sublimación en alto vacío y recristalización del sublimado.
25. La producción de las sales se efectúa transformando los ácidos dimercapto benzoicos con hidróxido amónico, sódico, potásico, de litio, calcio o mag-
- 30.



nesio.

5. Los productos de partida son los benzóles halógenos 2,4-dihalógenossulfonílicos que se obtienen de los benzoles de halógeno por transformación con ácido sulfónico de cloro o bromo.

10. Los ácidos dimercapto-benzoicos obtenidos según la presente invención, pueden formar con iones de metal, precipitables con ácido sulfhídrico o sulfuro amónico, compuestos Chelat estables y por lo tanto se pueden emplear en la química analítica como valiosos reactores y en la fotoquímica servir como fijadores así como componentes de la emulsión sensible a la luz. Por esta misma razón, son adecuados para el tratamiento terapéutico de intoxicaciones por sales metálicas, p.e. sales de mercurio, arsenico, cobre, plomo o talio, que por la formación de Chelat se hacen inocuas y se extraen del organismo. Las nuevas composiciones pueden utilizarse también en la cosmética como medios auxiliares para transformar el pelo humano. Finalmente, sirven como productos intermedios, p.e. para la fabricación de medicamentos.

15.

20.

25. En los ejemplos siguientes, que explican la realización del procedimiento, pero que de ninguna forma limitan la invención, se indican las temperaturas en grados centígrados y están sin corregir.

Ejemplo 1: Ácido 2,4-dimercapto-benzoico

a) Benzol 1-bromo-2,4-diclorosulfonílico

30. A 175 g de ácido clorosulfónico se gotean agitando, en el plazo de 30 minutos, a -52, 40 g de bromo-benzol. A continuación se retira el baño de enfriamiento.

306509

- 5 -



- to y la mezcla de reacción se sigue agitando durante 1 hora. Después de calentar durante una hora a una temperatura interior de 153°, y ulterior enfriamiento a 10°, se vierte la mezcla, agitando, sobre 500 g de hielo, se mezcla con 500 cm<sup>3</sup> de benzol, se agita durante 10 minutos y se filtra a través de tierra de diatomeas. Después de separar la fase orgánica se agita nuevamente la parte acuosa con 100 cm<sup>3</sup> de benzol y los extractos benzólicos reunidos se lavan con solución de cloruro sódico saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio se destila el disolvente y el residuo aceitoso se destila en alto vacío a una temperatura de ebullición de 180-210°. Después de recrystallizar una vez el destilado en cloroforno/pentano funde el benzol 1-bromo-2,4-diclorosulfonílico a 103-106°.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- b) 1-bromo-2,4-dimercapto-benzol  
Una suspensión de 53,1 g de benzol 1-bromo-2,4-diclorosulfonílico en 90 cm<sup>3</sup> de agua y 270 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico conc. se mezcla en porciones en el plazo de 3 $\frac{1}{4}$  horas a temperatura de ebullición con una mezcla de 105 g de estaño y 39 g de cinc. A continuación se gotean aún durante 30 minutos 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico conc. Una vez enfriada se agita la mezcla de reacción cuatro veces, cada una con 400 cm<sup>3</sup> de cloroforno, el extracto clorofórmico se lava neutro con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destila. El residuo, el 1-bromo-2,4-dimercapto-benzol en bruto, se destila en alto vacío. P.E. 111-114°/0,17 mm Hg.
- c) 1-bromo-2,4-dibencilomerapto-benzol



- A una solución de 22,1 g de 1-bromo-2,4-dimercapto-benzol y 8,0 g de sosa cáustica en 50 cm<sup>3</sup> de agua y 100 cm<sup>3</sup> de etanol se gotean a temperatura ambiente, en 5 minutos, 25,4 g de cloruro bencílico y la mezcla se calienta una hora hasta hervir. Después de enfriar a 10° se mezcla la mezcla de reacción con 200 cm<sup>3</sup> de agua y se agita cuatro veces, cada una con 300 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se destila y el residuo se destila a 0,03 mm Hg, con lo que se obtiene el 1-bromo-2,4-dibencilomercapto-benzol en bruto a 200-230°. Después de recristalizar en éter/pentano funde el compuesto a 64-66°.

d) Ácido 2,4-dibencilomercapto-benzoico

- Una solución de 4,0 g de 1-bromo-2,4-dibencilomercapto-benzol en 70 cm<sup>3</sup> de éter abs. se mezcla a -50° en una sola vez con 7 cm<sup>3</sup> de una solución de 20% de butilo-lítico en heptano. Después de 5 minutos se introduce a igual temperatura una rápida corriente de bióxido de carbono, después de 30 minutos se retira el baño de refrigeración y se continua con la alimentación de bióxido de carbono durante otros 45 minutos, con lo que la mezcla de reacción se calienta a 7 - 10°. A continuación se enfría la mezcla a 0°, se mezcla con 30 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n, se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de agua y se agita tres veces, cada una con 150 cm<sup>3</sup> de éter. Los extractos etéricos reunidos se lavan dos veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destila. El residuo, el ácido 2,4-dibencilomercapto-benzoico, se recristaliza en éter/pentano.

# 306509

- 7 -



P.F. 170-173<sup>o</sup>.

e) Acido 2,4-dimercapto-benzoico

- En 11,0 g de ácido 2,4-dibencilomercapto-benzoico en 200 cm<sup>3</sup> de amoniaco líquido se introducen pequeños trozos de sodio hasta que la solución se mantenga durante un periodo de 30 minutos intensamente azul. Después de agregar una punta de espátula de cloruro amónico se deja evaporar el amoniaco, el residuo se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de agua y la fase acuosa se extrae dos veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo. La parte acuosa se pone a continuación ácida con ácido clorhídrico 2-n y se agita tres veces, cada una con 200 cm<sup>3</sup> de éter. El extracto etérico se lava dos veces, cada una con 100 cm<sup>3</sup> de solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se destila y el residuo se sublima en alto vacío a una temperatura del baño de 180<sup>o</sup>. Después de recristalizar el sublimado en cloroformo, funde el ácido 2,4-dimercapto-benzoico a 190-205<sup>o</sup>.

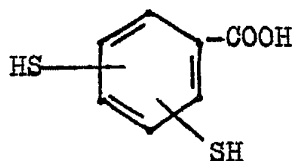
### N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 29 de noviembre de 1963 n<sup>o</sup> 14.620/63, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo



que se solicita Patente de Invención por el Sr. [redacted] en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ÁCIDOS DIMERCAPTO-BENZOICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de ácidos dimercapto-benzoicos" de fórmula general



10. sin que sean vecinos los tres sustituyentes, así como de sus sales alcalinas y alcalino-térreas, caracterizado porque se reduce un benzol halogeno 2,4-dihalogeno sulfonílico donde el halogeno supone un átomo de cloro o bromo, el producto de reducción se bencila, se trata la composición bencilizada con litio butílico y dióxido de carbono, se acidula la mezcla de reacción y se disocian los grupos bencilicos, el ácido dimercapto-benzoico obtenido se transforma en caso deseado en sus sales alcalina o alcalino-terreas.
- 15.

2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con una mezcla de estaño-cinc en ácido clorhídrico.

20. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque la bencilización se realiza con cloruro bencilico e hidróxido sódico.

306509

- 9 -



4ª.- "Procedimiento para la obtención de ácidos dimercapto-benzoicos" tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid  
SANDOZ, A.G.

27 NOV. 1964

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY