

LL.



314119

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE, de nacionalidad francesa, domiciliada en LONGJUMEAU (Seine-&-Oise, Francia).

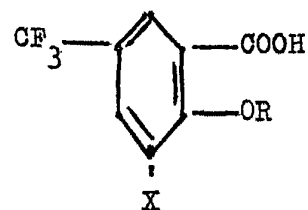
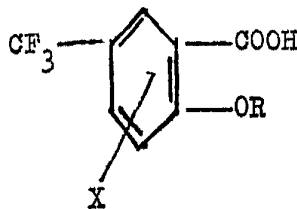
por:

"Procedimiento para preparar nuevos ácidos aromáticos, especialmente ácidos benzoicos".

-----:OoO:-----

M e m o r i a     d e s c r i p t i v a .

El invento se refiere a la obtención de ácidos aromáticos nuevos, especialmente benzoicos, de fórmula





donde R es levialquilo; X es hidrógeno, nitro, amino o halógeno, y Z es orto respecto a OH cuando no es hidrógeno. También atañe a procedimientos para preparar ciertos ácidos trifluorometilbenzoicos.

5                    Los compuestos según este invento son intermediarios de importancia para productos farmacéuticos, tintes y otros artículos de comercio. Por reacción con diversas aminas, como 2-dietilaminoetilamina, 1-etil-aminometilpirrolidina, 1-etil-3-aminopiperidina y similares, usualmente en forma de sus cloruros de ácido, o también como N-acilimidazol, etc., estos nuevos ácidos forman benzamidas sustituidas de gran interés como antieméticos y sosegantes. Con diversas aminoantraquinonas, como 1,4-diaminoantraquinona, 4,4'-diaminoindantreno, 4-amino-2-fenil-1(N)-2(S)-tiazolantraquinona, 2(1,4-diamino-2-antraquinolil)-2',3'-tiazolantraquinona y similares (por reacción como cloruro de ácido con la amina en solución de nitrobenzono, en presencia de un receptor de ácido), forma colorantes de tina más estables e hipsocrónicos.

10

15

Una de las características importantes de la estructura de estos compuestos, especialmente importante para uso farmacéutico, es un grupo orto levialcoxilo, como metilo, etilo, propilo o butilo; y otra, la presencia de un grupo trifluorometilo en posición meta respecto al carboxilo. Para aumentar más aún la actividad, puede haber otros sustitutos, tales como nitro, amino o halógeno, contiguos al alcoxilo.

20

25

Los ácidos 2-alcoxi-5-trifluorometilbenzoicos se preparan a partir de 2-cloro-5-trifluorometilanilina. El grupo amino se diazoa por procedimientos usuales, y se reemplaza por ciano mediante una reacción de Sandmeyer con cianuro cuproso. En esta última reacción, es importante mantener básica la mes-

30



cla, y por ello suele verse la solución diazoica en una so-  
lución de cianuro cuproso simultáneamente con base que baste  
para neutralizar el ácido presente. El 2-cloro-5-trifluoro-  
metilbenzonitrilo obtenido se hidroliza al correspondiente áci-  
do benzoico calentando en ácido. Esta reacción es muy sensi-  
5 ble al tiempo, la temperatura y el grado de acidez, como suce-  
de en todas las hidrólisis de nitrilos en presencia de grupos  
trifluorometilo. Las condiciones se deben vigilar con cuida-  
do para evitar hidrólisis del grupo  $CF_3$ . Una combinación muy  
10 favorable es la de ácido sulfúrico al 63% y 155°C. Por lo  
general, se emplean temperaturas de 150-160°C y concentracio-  
nes de ácido de 60-65%. Si esta concentración o la temperatu-  
ra se reducen mucho, la hidrólisis es incompleta, y cuando se  
aumentan, la hidrólisis resulta excesiva. Después se esterifi-  
15 fica el ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico. Esto puede  
hacerse por cualquier medio conocido, como calentando con un  
levialcanol y un indicio de ácido mineral, aunque se prefiere  
emplear diazometano. Los grupos esterificantes pueden ser  
cualesquiera, pero se prefiere metilo. El éster se hace reac-  
20 cionar luego con un levialcóxido de metal alcalino (por ejem-  
plo, metóxido, etóxido, propóxido, etc. de sodio o potasio),  
para formar el ácido 2-alcoxi-5-trifluorometilbenzoico (el  
grupo éster se saponifica cuando la mezcla reaccionante se di-  
luye con agua y se calienta). Si se quiere, este compuesto  
25 se puede nitrar en la posición 3, empleando un ácido mixto, o  
ácidos nítrico y sulfúrico, y el grupo nitro resultante se pue-  
de reducir catalíticamente para obtener el ácido 2-alcoxi-3-  
amino-5-trifluorometilbenzoico. Si se quiere, el grupo amino  
se reemplaza seguidamente por halógeno mediante una reacción  
30 de Sandmeyer.



Este invento se puede ilustrar con ayuda de los siguientes ejemplos, donde las temperaturas se expresan en grados centígrados, salvo indicación contraria.

EJEMPLO 1º. Acido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico.

5            Fase A. Acido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico.

Se calientan a 152º, durante quince minutos, trifluoruro 4-cloro-3-cianobenzoico (50 g) y ácido sulfúrico al 63% (465 ml), y se mantienen 22 minutos a 150º ± 1º. La mezcla reaccionante se vierte luego sobre hielo, y se filtra. Se lava el sólido blanco con agua, y se extracta con benceno. El benceno se lava dos veces con porciones de 75 ml de bicarbonato sódico saturado. Este extracto se acidifica (pH 3) y se extracta con benceno; al retirar éste, queda el producto crudo. Después de recrystalizar en hexano, el punto de fusión es de 92,5-93,5º.

Análisis para  $C_8H_4ClF_3O_2$ :

Calculado: C, 42,77; H, 1,80.

Hallado: C, 43,46; H, 1,99.

20            Fase B. Ester metílico del ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico.

Se disuelve ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico (10 g) en una mezcla 1:1 de metanol y éter (20 ml), y a la solución se añade lentamente otra de diazometano (1,8 g) en éter (150 ml). Después de diez minutos a temperatura ordinaria, el disolvente se retira en baño de vapor. El aceite obtenido no se purifica antes de usarlo en la fase siguiente.

25            Fase C. Acido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico.

El éster metílico crudo del ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico se añade a una solución alcohólica de metóxido sódico (4,6 g de sodio disueltos en 100 ml de metanol seco),

30

314119



5 y se somete 60 horas a reflujo. Se agrega agua (27 ml), y se continúa calentando a reflujo 20 minutos. La mezcla reaccionante se evapora casi hasta sequedad, y se añade agua (16 ml). Se acidifica, y se filtra el ácido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico crudo. Después de recrystalizar el hexano, el p.fus. es de 103-105°.

Análisis para  $C_9H_7F_3O_3$ :

Calculado: C, 49,14; H, 3,21.

Hallado: C, 48,98; H, 3,26;

10 EJEMPLO 2°. Acido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico.

15 Se disuelve ácido 2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (5,92 g) en ácido sulfúrico fumante (20-23% de  $SO_3$ ), (27, 8 g), y se añade a gotas ácido cítrico al 90% (6,85 g), agitando. La temperatura sube a 55°, y se mantiene mientras se agrega el ácido (55 minutos). La mezcla reaccionante se vierte en hielo, se filtra, y el sólido se recrystaliza en agua y da ácido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico, p.fus. 141-142°.

Análisis para  $C_9H_6F_3NO_5$ :

Calculado: C, 40,78; H, 2,28; N, 5,28.

20 Hallado: C, 41,07; H, 2,32; N, 5,41.

EJEMPLO 3°. Acido 2-metoxi-3-amino-5-trifluorometilbenzoico.

25 Se disuelve ácido 2-metoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico (2 g), en ácido acético glacial (20 ml), y se añade óxido de platino (200 mg). La mezcla reaccionante se reduce luego con hidrógeno, agitando, a 1 atm. aproximada de presión. La solución se filtra bajo nitrógeno a través de una almohadilla de Supercel, y se evapora después hasta sequedad. El ácido 2-metoxi-3-amino-5-trifluorometilbenzoico se recrystaliza en tetracloruro de carbono (p.fus. 110-112°).



Análisis para  $C_9H_8F_3NO_3$ :

Calculado: C, 45,95 - H, 3,43; N, 5,96.

Hallado: C, 46,02; H, 3,50; N, 5,88.

EJEMPLO 4º. Acido 2-metoxi-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico.

5           Se añade ácido 3-amino-2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (2,35 g) a ácido clorhídrico al 28% (4,4 ml). A la mezcla se agrega hielo machacado, para enfriarla hacia 0º. Se obtiene un sólido blanco, y a esta mezcla se añade una solución de nitrito sódico (0,7 g) en agua (2ml). La temperatura se mantiene a 0-5º durante diez minutos agregando hielo machacado. Esta solución de diazonio se agrega rápidamente, agitando, a otra de cloruro cuproso preparada añadiendo una solución de bisulfito sódico (0,67 g) e hidróxido sódico (0,44 g) en agua ( 5 ml) a otra de sulfato de cobre (3,13 g) y cloruro sódico (0,82 g) en agua, filtrando, y añadiendo el sólido obtenido a ácido clorhídrico al 28% (4,4 ml). La adición de la solución de diazonio produce mucha espuma. Esta mezcla reaccionante se agita 45 minutos a temperatura ambiente, y luego 15 minutos a 55º, se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y da ácido 2-metoxi-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico crudo. Este se recrystaliza en agua (p.fus. 108,5-110º).

Análisis para  $C_9H_6ClF_3O_3$ :

Calculado: C, 42,46; H, 2,37.

Hallado: C, 42,61; H, 2,54.

EJEMPLO 5º. Acido 2-metoxi-3-bromo-5-trifluorometilbenzoico.

25           Se añade ácido 3-amino-2-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (2,3 g) a ácido bromhídrico al 28% (6 ml). Se agrega a la mezcla hielo machacado, para enfriarla hacia 0º. A la mezcla sólida blanca se añade una solución de nitrito sódico (0,7 g) en agua (2 ml). La temperatura se mantiene diez minutos a



0-5º añadiendo hielo machacado. Esta solución de diazonio se  
 añade rápidamente, agitando, a otra de bromuro cuproso prepa-  
 rada agregando una solución de bisulfito sódico (0,67 g) e  
 hidróxido sódico (0,44 g) en agua (5 ml) a otra de sulfato de  
 5 cobre (3,13 g) y bromuro sódico (1,44 g) en agua (10 ml), fil-  
 trando, y añadiendo el sólido a ácido bromhídrico al 28% (6 ml).  
 La adición de la solución de diazonio produce abundante espu-  
 ma. La mezcla reaccionante se agita una hora a temperatura  
 ambiente, y luego 35 minutos a 65º, se enfría a temperatura  
 10 ambiente, se filtra, y da un producto crudo, que, recristali-  
 zado en agua, funde a 110-111º.

Análisis para  $C_9H_6BrF_3O_3$ :

Calculado: C, 36,14; H, 2,02.

Hallado: C, 36,81; H, 2,70.

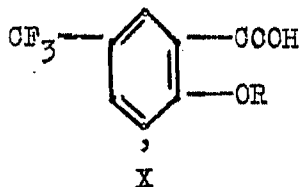
15

N O T A  
 =. =. =. =. =. =. =. =. =. =.

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para preparar nuevos ácidos aromá-  
 ticos, especialmente ácidos benzoicos, y más concretamente  
 un compuesto de formula

20



25

donde R es un grupo levialquilo, y X se elige entre hidrógeno  
 nitro, amino y halógeno; el cual comprende calentar trifluo-  
 ruro 4-cloro-3-cianobenzoico a 150-160º con ácido mineral acuo-  
 so concentrado a 60-65%, para formar ácido 2-cloro-5-trifluo-  
 rometilbenzoico; esterificar dicho ácido con un reactivo ele-



giño del grupo compuesto por diazolevialcanos y levialcanoles,  
y hacer reaccionar el éster resultante con un levialcóxido de  
metal alcalino, para formar ácido 2-alcoxi-5-trifluorometil-  
benzoico; si se quiere, nitrar este ácido para obtener ácido  
5 2-alcoxi-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico, y, si se quiere,  
reducir catalíticamente dicho nitroácido a ácido 2-alcoxi-3-  
amino-5-trifluorometilbenzoico, así como reemplazar dicho  
grupo amino por halógeno, mediante diazoación; y tratar la sal  
de diazonio con un haluro cuproso para formar ácido 2-alcoxi-  
10 -3-halo-5-trifluorometilbenzoico.

2.- Procedimiento para preparar nuevos ácidos aromá-  
ticos, especialmente ácidos benzoicos.

Esta memoria consta de ocho páginas escritas por una  
sola cara.

BARCELONA, # 2 JUN. 1965

B. A.