



Case 3-2571<sup>+</sup>

350,954

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTO DE ARENO-OXACINONA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de compuestos de areno-oxacinona.

- Ciertos compuestos de areno-oxacinona, en particular los compuestos de 4,5-benzo-1,3-oxacinona-(4) que llevan en la posición 2 un radical o-hidroxifenílico, son valiosos productos intermedios para la preparación de agentes antiactínicos de la clase de las o-hidroxifenil-
- 5.



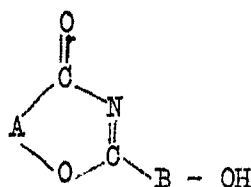
- s-triacinas. Los compuestos de 4,5-benzo-1,3-oxacinona-(4) que están substituídos en la posición 2 con radicales arílicos se habían preparado hasta ahora por un procedimiento de dos etapas, haciendo reaccionar, por ejemplo amidas
5. de ácido salicílico con cloruros de ácidos carboxílicos aromáticos en solución de piridina, para formar amidas O- o N-acilsalicílicas, y, después del aislamiento y la purificación de éstas, transformándolas en xileno hirviente o anisol hirviente, por acción de cloruro de hidrógeno
10. gaseoso, en los correspondientes compuestos de benzoxacinona para lo cual los productos de acilamida intermediarios y las benzoxacinonas se purificaban de la manera ordinaria. Por ejemplo, A. Mustafa y colaboradores, en J. Am. chem. Soc. 79, 3846 (1957), describen la preparación de
15. tales benzoxacinonas con empleo de materiales de partida que conducen a 2-(4'-metil- o 4'-metoxifenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), lo que da rendimientos totales de benzoxacinona del 61 % como máximo de la teoría, respecto al material de partida salicilamida.
20. Parecía por lo tanto deseable hallar un procedimiento que proporcionara los compuestos de 2-(o-hidroxiaril)-4H-1,3-areno-oxacinona, importantes sobre todo para la preparación de agentes antiactínicos, en un número menor de etapas operativas y con mayor rendimiento de lo
25. que es posible, con empleo de materiales de partida apropia-



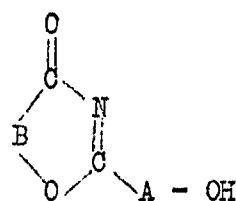
damente substituídos, por el procedimiento conocido antes.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que pueden prepararse compuestos de oxacinona de las fórmulas

5. generales I a o I b



10. (Ia)

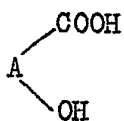


(Ib)

en las cuales

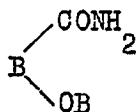
15. A y B significan cada uno el radical de un sistema cíclico homocíclico-aromático, mononuclear o polinuclear, cuyos enlaces se hallan en posición orto unos respecto a otros (sistemas cíclicos que eventualmente pueden contener todavía substituyentes inalterables en las condiciones de la reacción),

20. en un procedimiento de una sola etapa, evitando la preparación intermedia de cloruro de ácido, sin empleo de agentes aceptores de ácido, con ahorro de cloruro de hidrógeno y con muy buen rendimiento, si se condensa un ácido o-hidroxilarilcarboxílico de la fórmula II



(II)

5. con una amida de ácido o-hidroxiarilcarboxílico de la fórmula III



(III)

en cuyas fórmulas

10. A y B tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

en presencia de haluros de ácidos inorgánicos o haluros de ácido sulfónico orgánico, no oxidantes, y a temperatura elevada.

15. Huelgan así el aislamiento y la purificación de los productos intermedios, y además las materias finales de la fórmula I se obtienen con rendimientos mucho mayores y con mayor pureza.

20. A y B, en la fórmula I, significan cada uno en primer término el radical de un sistema cíclico mononuclear, o también de un sistema cíclico binuclear o trinuclear condensado. Se prefieren los radicales fenilénicos y naftilénicos.



Como substituyentes inalterables en las condiciones del procedimiento, los radicales A y B pueden contener, por ejemplo, halógenos hasta el número atómico 35 (como flúor, cloro o bromo); grupos nitro; grupos alquílicos, cicloalquílicos o arílicos, eventualmente substituídos; grupos hidroxílicos o amínicos alquilados o acilados; grupos carboxílicos esterificados; grupos de éster sulfónico; y asimismo grupos de amida de ácido carboxílico o amina de ácido sulfónico, eventualmente substituídos en el

5. nitrógeno.

10.

Los grupos alquílicos en función de substituyentes de A y B pueden ser de cadena lineal o ramificada y presentan de 1 a 18 (preferentemente, 1 a 10) átomos de carbono. Se trata pues, por lo tanto, del grupo metílico, etílico, isopropílico, octílico terciario o decílico. Los

15. grupos alquílicos pueden estar substituídos, por ejemplo, por grupos arílicos; ejemplos de tales grupos alquílicos substituídos son el grupo bencil-etílico o el grupo 1-feniletílico.

20. Los grupos cicloalquílicos en función de substituyentes A y B presentan preferentemente de 7 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de ellos son el grupo ciclohexílico y el grupo metilciclohexílico.

Los grupos arílicos en función de substituyentes de



A y B son en particular los de la serie bencénica con 6 ó más átomos de carbono, como el grupo fenílico o un grupo metilfenílico, clorofenílico o metoxifenílico.

Quando A y B contienen grupos hidróxicos o

5. amínicos alquilados, su radical alquílico consiste en un grupo alquílico o alquenílico, eventualmente substituído. Los grupos alquílicos presentan de 1 a 18 (preferentemente, de 1 a 12) átomos de carbono. En calidad de substituyentes habituales de los grupos alquílicos entran en cuenta, por
10. ejemplo, los halógenos (como flúor, cloro o bromo), los grupos arílicos, los grupos hidroxílicos eterificados, los grupos de cianógeno y asimismo los grupos carboxílicos degradados. Por grupos carboxílicos degradados deben entenderse, sobre todo los grupos de éster carboxílico, pero
15. también los grupos de amida carboxílica; en el último caso, se prefieren los grupos de alquilamida carboxílica, en particular los provistos de amidonitrógeno terciario, Ejemplos de grupos alquílicos ulteriormente substituidos son el grupo 2-cloro- o bromoetil-, bencil-, 1-feniletíl-, metilben-
20. cil-2-metoxietíl-, 2-etoxietíl-, 2-ciclohexiloxietíl-, 2-cianoetil-, carbometoximetíl-, carboetoximetíl-, carbohexiloximetíl- y N,N-dimetil-carbamoilmetílico. Entre los grupos alquenílicos se prefieren en particular los grupos delta<sup>2</sup>-propenílicos, que pueden estar substituídos por grupos alquí-
25. licos inferiores.



Cuando A y B contienen grupos hidroxílicos acilados, su radical acílico consta en particular de un radical de monoéster de ácido carbónico provisto de 2 a 11 átomos de carbono. Son ejemplos el grupo metoxi-, etoxi-, butoxi-, deciloxi-, ciclohexiloxi-, benciloxi-, fenoxi-, clorofenoxi- o cresiloxi-carbonílico.

Cuando A y B contienen grupos amínicos acilados, su radical acílico se deriva en particular de un ácido carboxílico alifático con 1 a 18 (preferentemente, 1 a 10) átomos de carbono, en cuyo caso el radical de ácido carboxílico puede estar substituído, especialmente por grupos carbo-alcoxílicos inferiores o alcoxílicos inferiores. El radical acílico puede derivarse también de un ácido carboxílico cicloalifático con 6 a 8 átomos de carbono, de un ácido carboxílico aralifático con 8 a 10 átomos de carbono o de un ácido carboxílico aromático; en este último caso, particularmente de un ácido carboxílico de la serie bencénica con 7 a 11 átomos de carbono. Asimismo puede estar constituido por un radical de monoéster de ácido carbónico que presente de 2 a 11 átomos de carbono. Son ejemplos el grupo acetílico, propionílicos, estearoílico, acrilóílico, beta-metoxi-, -etoxi- o -hexiloxi-carbonilpropionílico, butoxiacetílico, beta-metoxipropionílico, fenilacetílico, benzoílico, clorobenzoílico, metilbenzoílico, metoxibenzoílico, butilbenzoílico, metoxicarbonílico, etoxicar-



bonílico, butoxicarbonílico, deciloxicarbonílico, ciclhexiloxicarbonílico, benciloxicarbonílico, fenoxicarbonílico, clorofenoxicarbonílico o cresiloxicarbonílico o el radical del ácido crotónico, ciclohexancarboxílico o cinámico. ...

5. Los grupos de éster carboxílico y de éster sulfónico en función de substituyentes de A y B se derivan, por ejemplo, de alcoholes o alquenoles de cadena lineal o ramificada, eventualmente substituídos. Los alcoholes presentan preferentemente de 1 a 18 átomos de carbono. Son ejemplos el metanol, el etanol, el iso-propanol, el pentanol, el decanol o el octadecanol. Los alcoholes pueden estar substituídos, por ejemplo, por halógeno (como flúor, cloro o bromo), grupos arílicos con 6 o más átomos de carbono, grupos alcoxílicos con 1 a 8 átomos de carbono o grupos cianógenos. Ejemplos de tales alcoholes substituídos son el 2-fluoro-, 2-cloro- o 2-bromo-etanol, el 4-clorobutanol, el 2-metoxi-, 2-etoxi- o 2-octoxi-etanol, el alcohol bencilico o el 2-feniletanol. En calidad de alquenoles entran en cuenta preferentemente los de 3 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo el alcohol alílico o el alcohol metálico.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Cuando A y B contienen grupos de amida carboxílica o sulfónica, éstos pueden estar substituídos en el nitrógeno por los mismos radicales que se derivan de los alcoholes citados antes.



- Quando los sistemas cíclicos de los radicales A y B en las materias de partida II y III son idénticos y los radicales A y B llevan los mismos substituyentes en las mismas posiciones, se obtiene, al reaccionar según el procedimiento de este invento, una materia final con fórmulas idénticas I a ó I b. En cambio, cuando los sistemas cíclicos A y B en las materias de partida II y III son diferentes o los radicales A y B llevan substituyentes diferentes o aún, llevando los mismos substituyentes, los llevan en posiciones distintas, se obtiene en general, al reaccionar según el procedimiento de este invento, una mezcla de dos materias finales diferentes de las fórmulas I a y respectivamente I b, que pueden separarse una de otra por operaciones conocidas. Para la ulterior transformación de la mezcla de las materias finales I a y I b en los agentes antiactínicos de la clase de las o-hidroxi-fenil-s-triacinas huelga sin embargo tal separación, pues ambas materias finales de las fórmulas I a y respectivamente I b dan, en esta reacción, la misma o-hidroxifenil-s-triacina.
- Para la realización del procedimiento de este invento, se introducen por cada equivalente de compuesto de partida de la fórmula III alrededor de 0,8 a 1,2 (preferentemente, 1,1) equivalentes del compuesto de partida de la fórmula II. La cantidad de haluro de ácido que se introduce en el procedimiento de este invento se determina



según la cantidad de los productos de partida de las fórmulas II y III. Los mejores resultados se logran, por lo general, cuando se emplea por equivalente de materia de partida de la fórmula II y por equivalente de materia de partida de la fórmula III un equivalente respectivo de haluro de ácido.

En calidad de haluros de ácido entran en cuenta, por ejemplo, los haluros de ácidos inorgánicos, no oxidantes, de preferencia los cloruros de ácido. Son ejemplos los haluros de los ácidos fosfóricos, en particular los que se derivan del fósforo pentavalente, como el pentacloruro de fósforo o el oxiclорuro de fósforo, o los haluros de ácido carbónico, como el fosgeno. Se logran resultados muy buenos empleando haluros del ácido sulfuroso, preferentemente el cloruro de tionilo, pues éste forma en la reacción únicamente productos secundarios gaseosos, que se pueden eliminar con facilidad de la mezcla reaccional. En calidad de haluros de ácido pueden utilizarse también en el procedimiento de este invento haluros de ácidos sulfónicos orgánicos, de preferencia los cloruros de los ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Ejemplos de tales haluros de ácido sulfónico son los cloruros de ácido metan-, etan-, pentan-, bencen-, p-toluen-, p-bromobencen-, naftalín-1-o naftalín-2-sulfónico.

Para la reacción, se depositan por ejemplo las ma-



terias de partida de las fórmulas II y III en forma fundida y se les añade a gotas el haluro de ácido. Se obtienen mejores rendimientos si se depositan las materias de partida de las fórmulas II y III en un disolvente aprótico,

5. hirviente y se instila despacio el cloruro de ácido. Cuando el cloruro de ácido es sólido a la temperatura ambiente, se le disuelve en el mismo disolvente aprótico y se instila la solución.

10. Para la reacción de componentes sensibles, se logran mejores resultados si se depositan las materias de partida de la fórmula II y III en el disolvente aprótico, se añade el cloruro de ácido a la temperatura ambiente y se calienta la mezcla con prudencia hasta la temperatura de reacción.

15. En calidad de disolventes apróticos están indicados, por ejemplo, los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, eventualmente substituídos, lo mismo que los éteres de peso molecular elevado. Como hidrocarburos alifáticos cabe señalar la ligroína y el heptano;
20. y como hidrocarburos cicloalifáticos, el ciclohexano. Los hidrocarburos alifáticos pueden estar substituídos por halógeno. Son ejemplos el tetracloruro de carbono, el tetratilenno o el 1,1,2-tricloroetano. Disolventes aromáticos que pueden emplearse como disolventes apróticos son,
25. por ejemplo, el benceno, el tolueno o el ortometá- y para-



- xileno. Asimismo pueden emplearse halohidrocarburos aromáticos, como el clorobenceno y el o-diclorobenceno; nitrohidrocarburos aromáticos, como el nitrobenceno; o eterohidrocarburos aromáticos, como el anisol. En calidad de disolventes apróticos entran también en cuenta los hidrocarburos aromáticos con substituyentes cíclicos distintos entre sí, como el m-bromo- y p-cloro-tolueno. Como disolventes apróticos pueden emplearse además éteres alifáticos, de preferencia con 8 átomos de carbono a lo menos, como el éter dibutil- o etil-hexílico. Los mejores resultados según el procedimiento de este invento se obtienen cuando se emplean disolventes cuyo punto de ebullición se halla en el intervalo de 100 a 200° C.

- Se obtienen resultados sumamente buenos cuando se añaden a la mezcla reaccional de 0,01 a 0,2 equivalentes (respecto al producto de partida de la fórmula III) de un acelerador de la reacción. En calidad de aceleradores de la reacción están indicadas especialmente las bases de nitrógeno terciarias, por ejemplo aminas terciarias de cadena abierta, como la trimetilamina, la trietilamina, la dimetilalanilina o la dietilalanilina, aminas terciarias cíclicas, como la trietilendiamina, la N-alquilmorfolina, la N-alquilpiperidina, la N,N-dialquilpiperacina o la quinuclidina, o iminas cíclicas, como la piridina o la quinolina; así como las amidas terciarias de ácidos grasos inferiores, como la



dimetilformamida o la dimetilacetamida. Con frecuencia es ventajoso añadir todavía acelerador durante el curso de la reacción.

Terminada la reacción, la oxacinona de la fórmula

5. I cristaliza ya la mayoría de las veces en forma prácticamente pura con el enfriamiento. En muchos casos es conveniente extraer el disolvente en vacío y eliminar del residuo las impurezas disolviéndolas con un disolvente polar fuerte, como por ejemplo éter dietílico, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, éter monoetílico de etilenglicol, cloroformo, ácido acético glacial o dimetilformamida.
- 10.

Las necesarias materias de partida de las fórmulas II y III se preparan según métodos generalmente conocidos.

15. Materias de partida de la fórmula II apropiados son, por ejemplo;

- el ácido 4-cloro-salicílico,  
el ácido 3,5-dicloro-salicílico,  
el ácido 5-metil-salicílico,  
20. el ácido 5-etil-salicílico,  
el ácido 3,5-dimetil-salicílico,  
el ácido 4,5-dimetil-salicílico,  
el ácido 5-ciclohexil-salicílico,  
el ácido 5-bencil-salicílico,



- el ácido 5-fenil-salicílico,
- el ácido 4-metoxi-salicílico,
- el ácido 4-octioxi-salicílico,
- el ácido 4-etoxicarboniloxi-salicílico,
- 5. el ácido 4-dietilamino-salicílico,
- el ácido 4-acetilamino-salicílico,
- el ácido 4-etoxicarbonilamino-salicílico,
- el ácido 4-metoxi-carbonil-salicílico,
- el ácido 4-butoxicarbonil-salicílico,
- 10. el ácido 4-N,N-dimetilsulfonamido-salicílico,
- el ácido 3-hidroxinaftalin-2-carboxílico,
- el ácido 2-hidroxinaftalin-1-carboxílico o
- el ácido 1-cloro-2-hidroxinaftalin-3-carboxílico,

Materias de partida de la fórmula III apropiadas

15. son, por ejemplo:

- la salicilamida,
- la 2-hidroxi-5-cloro-benzamida,
- la 2-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida,
- la 2-hidroxi-3-terciobutil-benzamida,
- 20. la 2-hidroxi-4-bencil-benzamida,
- la 2-hidroxi-5-ciclohexil-benzamida,
- la 2-hidroxi-5-fenil-benzamida,
- la 2-hidroxi-4-metoxi-benzamida,
- la 2-hidroxi-5-etoxi-benzamida,
- 25. la 2-hidroxi-4-acetoxi-benzamida,
- la 2-hidroxi-4-etoxi-carboniloxi-benzamida,



- la 2-hidroxi-4-dimetilamino-benzamida,
- la 2-hidroxi-4-benzoilamino-benzamida,
- la 2-hidroxi-4-etoxicarbonil-benzamida,
- la 2-hidroxi-5-dietilaminocarbonil-benzamida,
- 5. la 2-hidroxi-4-N,N-dimetilsulfonamido-benzamida,
- la amida de ácido 2-hidroxi-3-naftoico,
- la amida de ácido 1-hidroxi-2-naftoico,
- la amida de ácido 2-hidroxi-1-naftoico,
- la amida de ácido 1-cloro-2-hidroxi-3-naftoico o
- 10. la amida de ácido 1-hidroxi-4-cloro-2-naftoico.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto aclarar el invento con más detalle. En ellos, las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

- 15. Se calienta en reflujo una mezcla de 83 g de ácido salicílico, 68,5 g de amida de ácido salicílico, 50 cc de clorobenceno y 5 cc de piridina, lo que hace que se produzca solución. A esta solución, mantenida en reflujo se instilan con regularidad en el curso de 4 horas y con
- 20. agitación enérgica 131 g de cloruro de tionilo, lo que hace que se desprendan en forma gaseosa ácido clorhídrico y anhídrido sulfuroso. Hacia el final de la instilación, empieza a segregarse en forma cristalina la 2-(2'-hidroxifenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4). Terminada la instila-



- ción se prosigue agitando durante media hora todavía, se destila el disolvente en ligero vacío, se trata el residuo con 200 cc de metanol, se le agita algún tiempo y por último se le filtra por succión. El producto cristalino, de color amarillo claro, se lava con metanol y luego se seca. El rendimiento es de 103 g de producto bruto con punto de fusión de 199-201°. El producto bruto puede re-cristalizarse todavía en éter monometílico de etilenglicol y funde entonces a 204°.
- 5.
10. Repitiendo varias veces el procedimiento, se obtuvieron rendimientos entre 100 g y 106 g.
- Si en este Ejemplo se emplea, en lugar de 50 cc de clorobenceno, la cantidad indicada en la tabla que sigue de uno de los disolventes reseñados, se obtienen, procediendo en lo demás de la misma manera, los siguientes rendimientos de 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacina-(4):
- 15.

T A B L A

cc	Disolvente	rendimiento en g
400	Ligroína	86
20. 100	o-diclorobenceno	88
250	éter dibutílico	90
200	Tetracloroetileno	85



Ejemplo 2

- Una mezcla de 20,7 g de ácido 5-cloro-salicílico, 13,7 g de amida salicílica, 20 cc de clorobenceno y 1 cc de piridina se hace reaccionar, de la manera que se ha indicado en el Ejemplo 1, con 26,2 g de cloruro de tionilo y a continuación se elabora. Se obtienen así 25 g de producto bruto que funde alrededor de 180°. Según se comprobó mediante separación cromatográfica en capa delgada y por medición espectroscópica en ultravioleta, este producto bruto contiene 55 % de 2-(2'-hidroxi-5'-cloro-fenil)-4H-1,3-benzoxacina-(4) y 31 % de 2-(2'-hidroxi-fenil)-6-cloro-4H-1,3-benzoxacina-(4) isómera. Mediante recristalización consecutiva del producto en metiletilcetona, piridina y éter monometílico de etilenglicol, se obtiene la
5. 2-(2'-hidroxi-5'-cloro-fenil)-4H-1,3-benzoxacina-(4) pura, de punto de fusión 234°.
- 10.
- 15.

Ejemplo 3

- Una mezcla de 17,15 g de 5-cloro-salicilamida, 16,5 g de ácido salicílico, 20 cc de clorobenceno y 1 cc de piridina se hace reaccionar, tal como se ha indicado en el ejemplo 1, con 26, 2 g de cloruro de tionilo y a continuación se elabora. Se obtienen así 24, 6 g de producto bruto, que funde alrededor de 200°. Mediante separación cromatográfica en capa delgada y medición espectroscópica en ultravioleta se comprobó que este producto bruto contiene
- 20.
- 25.



- 39 % de 2-(2'-hidroxi-5'-cloro-fenil)-4H-1,3-benzoxacina-  
nona-(4) y 40 % de 2-(2'-hidroxi-fenil)-6-cloro-4H-1,3-  
benzoxacinona-(4) isómera. Mediante recristalizaciones  
consecutivas del producto bruto en éter monometílico de  
5. etilenglicol, ácido glacial y metiletilcetona, se obtie-  
ne la 2-(2'-hidroxi-fenil)-6-cloro-4H-1,3-benzoxacinona-  
(4) pura, de punto de fusión 241°.

#### Ejemplo 4

- Una mezcla de 91,2 g de ácido metil-salicílico,  
10. 68,5 g de amida salicílica 5 cc de piridina y 45 cc de  
clorobenceno se hace reaccionar, tal como se ha indicado  
en el Ejemplo 1, con 131 g de cloruro de tionilo y a conti-  
nuación se elabora. Se obtienen así 102,5 g de producto  
bruto, con punto de fusión de 145-147°. Mediante exa-  
15. men espectroscópico de resonancia magnética nuclear se  
comprobó que este producto bruto está constituido por can-  
tidades más o menos iguales de 2-(2'-hidroxi-3'-metil-fe-  
nil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'hidroxi-fenil)-8-  
-metil-4H-1,3-benzoxacinona-(4) isómera.
20. Si en este ejemplo se emplea, en lugar del ácido  
3-metil-salicílico, la cantidad equivalente de

ácido 5-metilsalicílico,  
ácido 3,5-dimetilsalicílico o  
ácido 4,5-dimetilsalicílico



y se procede en lo demás tal como se ha indicado antes, se obtienen, en lugar de la mezcla de isómeros anterior, mezclas de las benzoxaciones isómeras siguientes (están indicados entre paréntesis en cada caso el rendimiento, el punto de fusión y el disolvente empleado, para la cristalización):

5. 2-(2'-hidroxi-5'-metil-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-  
(4)  
y respectivamente
10. 2-(2'-hidroxi-fenil)-6-metil-4H-1,3-benzoxacinona-  
(4)  
(100,5 g; 182-184<sup>o</sup>, acetona);
- 2-(2'-hidroxi-3',5'-dimetil-fenil)-4H-1,3-benzoxacino-  
na (4)
15. y respectivamente
- 2-(2'-hidroxi-fenil)-6,8-dimetil-4H-1,3-benzoxacinona-  
(4)  
(105 g; 206-208<sup>o</sup>; metiletilcetona);
- 2-(2'-hidroxi-4',5'-dimetilfenil)-4H-1,3-benzoxacinona-  
(4)
20. y respectivamente
- 2-(2'-hidroxi-fenil)-6,7-dimetil-4H-1,3-benzoxacinona-  
(4)  
(103 g; 239-241<sup>o</sup>; etanol).



### Ejemplo 5

Una mezcla de 36,6 g de ácido 5-nitro-salicílico, 27,4 g de amida salicílica, 150 cc de clorobenceno y 2 cc de piridina se hace reaccionar, de la manera que se indicado en el Ejemplo 1, con 47,6 g de cloruro de tionilo y a continuación se elabora. Se obtienen así 48,2 g de producto bruto, con punto de fusión de 257-258°. Mediante examen espectroscópico de resonancia magnética nuclear se comprobó que este producto bruto constituye una mezcla de

5. 2-(2'-hidroxi-5'-nitrofenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y

10. 2-(2'-hidroxifenil)-6-nitro-4H-1,3-benzoxacinona-(4) isómera. Con dos recristalizaciones en éter monometílico de etilenglicol se obtiene ya 2-(2'-hidroxi-fenil)-6-nitro-4H-1,3-benzoxacinona-(4) prácticamente pura, de punto de

15. fusión 259-260°.

### Ejemplo 6

Se trata con 14,7 g de cloruro de tionilo una suspensión de 13 g de ácido 4-dietilamino-salicílico y 8,2 g de amida salicílica en 150 cc de clorobenceno. Agitando,

20. se calienta despacio la mezcla, con lo que a unos 45° de temperatura interna se inicia el desprendimiento de gas. Se eleva la temperatura hasta 80° en el curso de 30 minutos y se la mantiene a tal nivel hasta que el desprendimiento gaseoso está en gran parte terminado. Al princi-



- pio casi todo entra en disolución, hasta que por último empieza a precipitarse el producto final en forma cristalina. Se aumenta despacio la temperatura interna hasta 110°, se mantiene este nivel durante 5 minutos y luego
5. se deja enfriar. Se extrae el disolvente en vacío, se agita el residuo con metanol, se le filtra por succión, se le lava con metanol y se le seca. Se obtienen así 13 g de 2-(2'-hidroxi-4'-dietilamino-fenil)-4H-1,3-benzoxacina-(4) prácticamente pura, en forma de cristales amarillos
10. de punto de fusión 175°. Al cristalizar el producto en metanol, no varía ya el punto de fusión. La estructura de esta benzoxacina se confirmó por el espectro de resonancia magnética nuclear.

#### Ejemplo 7

15. Una mezcla de 113 g de ácido 2-hidroxi-3-naftoico, 68,5 g de amida salicílica, 5 cc de piridina, y 250 cc de clorobenceno se hace reaccionar, de la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 1, con 131 g de cloruro de tionilo y a continuación se elabora. Se obtienen así 87 g de un
20. producto con punto de fusión de 200-203°, que se recrystaliza dos veces en dimetilformamida y funde entonces a 228-229°. De este producto, ya analíticamente puro, pueden obtenerse ambos isómeros de la manera siguiente:

Se recrystaliza primeramente el producto en éter



- monometílico de etilenglicol (cristalización A), se filtra por succión y a continuación se recristaliza dos veces en dimetilformamida, después de lo cual funde a 262-263° y, como se demostró por el espectro de resonancia magnética nuclear, constituye 2-(3'-hidroxi-naftil-(2'))-4H-1,3-benzoxacinona-(4) pura. Se evaporan las aguas madres resultantes de la cristalización A y el residuo se hierve primeramente con ligroína y luego se recristaliza en hexano. En esta recristalización se deja sedimentar primeramente alrededor de dos tercios de la sustancia utilizada y se separa esta parte por filtración. Del filtrado cristaliza luego, con buena refrigeración, 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-nafto[3,2-e]-oxacinona-(4) pura, de punto de fusión 235-236°, cuya estructura se determinó igualmente por el espectro de resonancia magnética nuclear.
- 5.
- 10.
- 15.

#### Ejemplo 8

- Se calienta a 190-200° una mezcla de 13,7 g de amida salicílica y 16,6 g de ácido salicílico hasta que se origina una fusión líquida. En esta fusión se instilan, en el curso de 3 horas, 26,2 g de cloruro de tionilo y se mantiene la temperatura a 190-200° por 2 horas más todavía. Después del enfriamiento, se pulveriza la mezcla reaccional solidificada, se mezcla el polvo con metanol, se filtra por succión y se seca en vacío. Se obtienen así 14 g de
- 20.



2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 198-199°.

#### Ejemplo 9

- En reflujo, se trata a gotas con 26 g de cloruro de tionilo una mezcla de 16,8 g de ácido 2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, 16,7 g de 2-hidroxi-4-metoxi-benzamida, 1 cc de dimetilformamida y 50 cc de tolueno y luego se hierve todavía hasta que cesa el desprendimiento de gas, lo que ocurre el cabo de unas tres horas. Se extrae el disolvente en vacío de chorro de agua, se combina el residuo con una mezcla 1:1 de acetona y metanol y se separa por succión la 2-(2'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4) cristalina. El rendimiento es de 14,5 g, y el punto de fusión, después de dos recristalizaciones en éter monometílico de etilenglicol, de 190°.

#### Ejemplo 10

- Se hace reaccionar con 131 g de cloruro de tionilo de la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 1, una mezcla de 91,5 g de ácido 2-hidroxi-3-metil-benzoico, 75,5 g de 2-hidroxi-3-metil-benzamida, 50 cc de xileno y 5 cc de piridina y se la elabora. Se obtienen así 100,3 g de 2-(2'-hidroxi-3'-metil-fenil)-8-metil-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 205°, que ya no varía en la recrista-



lización con ligroína.

Si en este ejemplo se emplea, en lugar de 5 cc de piridina, la misma cantidad de uno de los aceleradores de la reacción indicados en la tabla que sigue, se obtienen los rendimientos de 2-(2'-hidroxi-3'-metil-fenil)-8-metil-4H-1,3-benzoxacinona-(4) aquí señalados:

TABLA

	<u>Acelerador de la reacción</u>	<u>Rendimiento en g</u>
	Dimetilanilina	96
10.	Dietilamina	98
	N-etilmorfolina	101
	Dietilendiamina	92

Ejemplo 11

Se hace reaccionar con 53 g de cloruro de tionilo, de la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 1, una mezcla de 30 g de 2-hidroxi-5-metilbenzamida, 36 g de ácido 2-hidroxi-5-metil-benzoico, 50 cc de clorobenceno y 2 cc de quinolina y se la elabora. Se obtienen así 40 g de 2-(2'-hidroxi-5'-metil-fenil)-6-metil-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 215-216°.



### Ejemplo 12

Se hace reaccionar con 24 g de cloruro de tionilo, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, una mezcla de 16,8 g de ácido 2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, 13,7 g de amida salicílica y 30 cc de clorobenceno y se la elabora. Se obtienen así 13,5 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-fenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), que, después de recristalización en isopropanol, funde a 135°.

Si en este ejemplo, procediendo en lo demás de la misma manera, se emplea, en lugar de la amida salicílica, la cantidad equivalente de 2-hidroxi-5-metil- o 2-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida, se obtienen 14 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-6-metil-4H-1,3-benzoxacinona(4) y 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), con punto de fusión de 233-234° después de recristalización en metiletilcetona, o respectivamente 16,2 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-6,8-dimetil-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-3',5'-dimetilfenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), con punto de fusión de 220-221° después de recristalización en n-butanol.

### Ejemplo 13

Se hace reaccionar con 29 g de cloruro de tionilo,



de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, una mezcla de 16,7 g de 2-hidroxi-4-metoxi-benzamida, 20,6 g de ácido 2-hidroxi-5-cloro-benzoico, 1 cc de dimetilformamida y 50 cc de clorobenceno y se la elabora. Se obtienen así 17 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-5'-cloro-fenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-4'-metoxi-fenil)-6-cloro-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 219-220° después de recristalización en metiletilcetona.

Si en este ejemplo, procediendo en lo demás de la misma manera, se emplea, en lugar de 2-hidroxi-4-metoxi-benzamida, la cantidad equivalente de 2-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida, se obtienen 21,5 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-3',5'-dimetil-fenil)-6-cloro-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-5'-cloro-fenil)-6,8-dimetil-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 240-241° después de recristalización en una mezcla de benceno/hexano.

#### Ejemplo 14

Se hace reaccionar con 28,3 g de cloruro de tionilo, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, una mezcla de 26,5 g de 2-hidroxi-4-octoxi-benzamida, 29,3 g de ácido 2-hidroxi-4-oxoxi-benzoico, 2 cc de piridina y 50 cc de clorobenceno y se la elabora. Se obtienen así 20,2 g de 2-(2'-hidroxi-4'-octoxi-fenil)-7-octoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 122-123° después de



recristalización en éter monometílico de etilenglicol,

- Si en este ejemplo, procediendo en lo demás de la misma manera, se emplean, en lugar de ácido 2-hidroxi-4-octoxi-benzoico, la cantidad equivalente de ácido salicílico o de ácido 2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, se obtienen
5. 21,9 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxifenil)-7-octoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-4'-octoxifenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 115-117° después de recristalización etanol, o respectivamente
10. 22,2 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-7-octoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-4'-octoxifenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 103° después de recristalización en metanol.

15. Ejemplo 15

- Se hacen reaccionar con 52,5 g de cloruro de tionilo, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, 43 g de ácido 2-hidroxi-5-carbometoxi-benzoico, 27,4 g de amida salicílica, 2 cc de piridina y 100 cc de clorobenceno y se la elabora. Se obtienen así 47 g de una mezcla
20. de 2-(2'-hidroxi-fenil)-6-carbometoxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-5'-carbometoxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 201° después de dos recristalizaciones en tolueno.



Si en este ejemplo, procediendo en lo demás de la misma manera, se emplea, en lugar de ácido 2-hidroxi-5-carbometoxi-benzoico, la cantidad equivalente de ácido 2-hidroxi-4-N,N-dimetil-sulfonamidobenzoico, se obtienen 50 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxifenil)-7-N,N-dimetilsulfonamido-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxi-4'-N,N-dimetil-sulfonamidofenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 242-243<sup>2</sup> después de dos recristalizaciones en clorobenceno.

10. Ejemplo 16

Se hacen reaccionar con 94 g de cloruro de tionilo, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, 95 g de ácido 2-hidroxi-4-etoxicarboniloxi-benzoico, 52 g de amida salicílica y 100 cc de clorobenceno y se elabora. Se obtienen así 66,5 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-4'-etoxicarboniloxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4) y 2-(2'-hidroxifenil)-7-etoxicarboniloxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 185<sup>2</sup>.

Si en este Ejemplo, procediendo en lo demás de la misma manera, se emplea, en lugar de amida salicílica, la cantidad equivalente de 2-hidroxi-4-etoxicarboniloxi-benzamida, se obtienen 29 g de 2-(2'-hidroxi-4'-etoxicarboniloxi-fenil)-7-etoxicarboniloxi-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de fusión 159-161<sup>2</sup> después de recristalización en éster monometílico de etilenglicol.



Ejemplo 17

- Se hacen reaccionar con 26,3 g de cloruro de tiorilo, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, 23,4 g de ácido 2-hidroxi-4-acetilamino-benzoico, 13,7 g
5. de amida salicílica, 1 cc de piridina y 100 cc de clorobenceno y se elabora. Se obtienen así 28 g de una mezcla de 2-(2'-hidroxi-4'-acetilaminofenil)-4H-1,3-benzoxacina-(4) y 2-(2'-hidroxifenil)-7-acetilamino-4H-1,3-benzoxacina-(4), de punto de fusión 327-328° después de recristalización en dimetilformamida. Si en este ejemplo, procedien-
10. do en lo demás de la misma manera, se emplea, en lugar de ácido 2-hidroxi-4-acetilamino-benzoico, la cantidad equivalente de
15. ácido 2-hidroxi-4-etoxicarbonilamino-benzoico,  
ácido 2-hidroxi-4-ciclohexil-benzoico o  
ácido 2-hidroxi-5-fenil-benzoico,
- se obtienen mezclas de las benzoxacinonas isómeras siguientes (se indican entre paréntesis, para cada caso, el rendimiento, el punto de fusión y el disolvente empleado para
20. la recristalización):
- 2-(2'-hidroxi-4'-etoxicarbonilaminofenil)-4H-1,3-benzoxacina-(4) y  
2-(2'-hidroxifenil)-7-etoxicarbonilamino-4H-1,3-benzoxacina-(4)
25. (25 g; 226°; clorobenceno)  
o respectivamente



2-(2'-hidroxi-4'-ciclohexilfenil)-4H-1,3-benzoxacino-  
na-(4) y

2-(2'-hidroxifenil)-7-ciclohexil-4H-1,3-benzoxacino-  
(4)

5. (23. g, 251<sup>o</sup>; clorobenceno)

o respectivamente

2-(2'-hidroxi-5'-fenilfenil)-4H-1,3-benzoxacino-  
(4) y

2-(2'-hidroxifenil)-6-fenil-4H-1,3-benzoxacino-  
(4)

10. (22 g; 216<sup>o</sup>; n-butanol).

#### Ejemplo 18

En una mezcla de 18,5 g de amida salicílica, 83 g de ácido salicílico, 5 cc de piridina y 100 cc de clorobenceno se introducen con buen reflujo y en el curso de 7 horas 120 g de fosgeno. Luego se hace pasar aire durante una hora por la mezcla reaccional enfriada, se extrae el disolvente en vacío de chorro de agua, se mezcla el residuo con metanol y se le filtra por succión. Se obtienen así 50,5 g de 2-(2'-hidroxifenil)-4H-1,3-benzoxacino-  
(4),  
de punto de fusión 190-192<sup>o</sup>. Después de recristalización en ácido acético glacial, el punto de fusión sube a 203<sup>o</sup>.

#### Ejemplo 19

En una mezcla de 13,7 g de amida salicílica, 16,5 g



- de ácido salicílico, 0,5, cc de piridina y 20 cc de clorobenceno se instila, en el curso de una hora y en reflujo, una solución de 46 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 100 cc de clorobenceno. Se mantiene la mezcla
5. en reflujo durante 6 horas, se extrae el disolvente en vacío de chorro de agua, se mezcla el residuo con metanol y se le filtra por succión. Se obtienen así 11,2 g de 2-(2'-hidroxifenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 200°.
10. Si en ejemplo se emplea, en lugar del cloruro de p-toluensulfonilo, la cantidad equivalente de cloruro de metansulfonilo, se obtienen, procedimiento en lo demás de la misma manera, 15,7 g de 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4).
15. Ejemplo 20
- Se hace reaccionar una mezcla de 13,7 g de amida salicílica, 16,6 g de ácido salicílico, 1 cc de piridina y 50 cc de clorobenceno, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, con una solución de 10 g de pentacloruro de fósforo en 70 cc de clorobenceno y se la elabora. Se obtienen así 9,9 g de 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 204°.

Si en este ejemplo se emplea, en lugar de pentacloruro de fósforo, la cantidad equivalente de oxiclору-



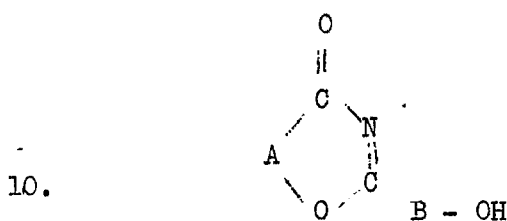
ro de fósforo, se obtienen, procediendo en lo demás de la misma manera, 14 g de 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxacinona-(4), de punto de fusión 200-201°.



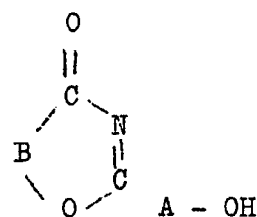
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 2906/67 del 27 de Febrero de 1967.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos de areno-oxacinona, de las fórmulas general Ia y



(Ia)



(Ib)

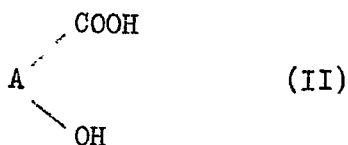
en las cuales

15. A y B significan cada uno el radical de un sistema cíclico homocíclico-aromático, mononuclear o polinuclear

cuyos sistemas cíclicos pueden aún contener eventualmente substituyentes inalterables en las condiciones de la reacción,

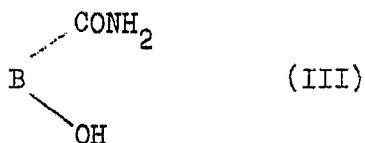


caracterizado por condensarse un ácido o-hidroxiarilcarboxílico de la fórmula II



5.

con una amida de ácido o-hidroxiarilcarboxílico de la fórmula III



10.

fórmulas en las cuales

A y B tienen el mismo significado que se ha indicado antes,

15. en presencia de haluros de ácido inorgánico, no oxidantes, o de haluros de ácido sulfónico orgánico, a temperatura elevada.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que A y B significan cada uno el radical de un sistema cíclico mononuclear o de un sistema cíclico condensado binuclear o trinuclear.

3. Procedimiento según las reivindicaciones



1 y 2, caracterizado en que A y B significan cada uno un radical fenilénico o naftilénico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que los radicales A y B están eventualmente substituídos por halógeno o grupos de nitro, de alquilo, de cicloalquilo, de fenilo, de alcoxilo, de alquilamino, de alcoxicarbonilo, de alcoxicarboniloxilo, de alcanciloxilo, de alcancilamino, de carbamoílo, de alquilcarbamoílo, de sulfamoílo o de alquilsulfamoílo.

10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por realizarse la reacción en un disolvente aprótico, a temperatura de ebullición.

15. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por efectuarse la reacción en presencia de una cantidad no estequiométrica de una base de nitrógeno terciaria o de una amida terciaria o de un ácido graso inferior.

20. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por emplearse, por equivalente de materia de partida de la fórmula II y por equivalente de materia de partida de la fórmula III, un equivalente respectivo de haluro de ácido.



8. Procedimiento para la preparación de compuestos de areno-oxacinona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de Febrero de 1968

*Jose Rodriguez*  
F. D. **JOSE RODRIGUEZ**  
*Jose Rodriguez*  
Firmado: JOSE RODRIGUEZ