



415726

P - 53.751

82

Memoria descriptiva

Int. Cl.º: C07C

F.C. 27-5-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET  
INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE

entidad francesa

con domicilio en 46, bd de Latour-Maubourg, 75340 Paris  
Cedex 07, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS  
2-ALCOXI-5-ALCOHILSULFONILBENZOICOS"  
(Clase Internacional C07c)

415726

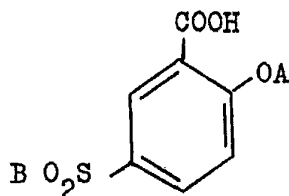
P - 53.751

82



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ácidos 2-alcoxi-5-alcohilsulfonil-benzoicos que responden a la fórmula general siguiente:

5



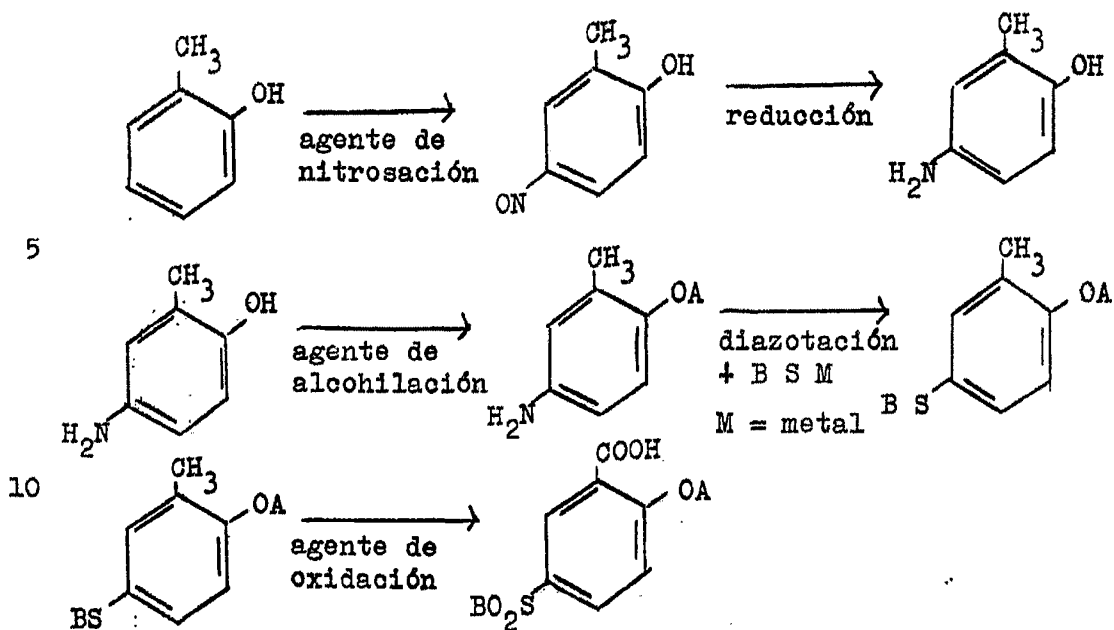
En esta fórmula:

10 A y B son radicales alcohilo o alquenilo de peso molecular bajo (de 1 a 5 átomos de carbono).

El procedimiento de la invención consiste en partir del o-cresol, nitrosarlo para dar 5-nitroso-o-cresol, reducir el derivado nitrosado para dar 5-amino-o-cresol  
15 que se trata con un agente de alcoholación para obtener el 2-alcoxi-5-aminotolueno correspondiente. Este compuesto, diazotado y tratado con un alcoholmercaptano, conduce al 2-alcoxi-5-alcohiltiotolueno que, oxidado, da el ácido 2-alcoxi-5-alcohilsulfonil-benzoico deseado.

20 La serie de reacciones se ilustra en el esquema siguiente:

415726



15 Como agente de nitrosación, se utiliza un nitrito alcalino tal como el nitrito de sodio o un nitrito orgánico tal como el nitrito de amilo.

20 La reducción del grupo nitroso a grupo amino se puede hacer por vía catalítica hidrogenando el compuesto nitrosado por medio de hidrógeno a presión en presencia de un catalizador tal como platino reducido o níquel Raney, o bien por vía química: hierro-ácido clorhídrico, cloruro estannoso, estaño- o zinc-ácido clorhídrico.

25 Como agente de alcoholación de la función fenol, se utiliza, bien sea un halogenuro de alcoholo tal como el



415726

bromuro de etilo, el yoduro de propilo, etc., o bien un sulfato de alcoholo tal como el sulfato de dimetilo, el sulfato de dietilo, o un aril-sulfonato de alcoholo sustituido o no, por ejemplo, el benceno-sulfonato de metilo o el p-toluensulfonato de butilo.

Como agente de oxidación, se utiliza, por ejemplo, el permanganato de potasio.

Los ácidos 2-alcoxi-5-alcohilsulfonil-benzoicos así obtenidos son compuestos intermedios de síntesis interesantes para la preparación de 2-alcoxi-5-alcohilsulfonil-benzamidas que poseen importantes propiedades farmacológicas tales como: antieméticas, neurolépticas, anestésicas locales, etc.

La preparación de dos de los compuestos de la invención se da a título de ejemplo, sin limitar, bien entendido, en nada esta última.

#### EJEMPLO I

##### Acido 2-metoxi-5-metilsulfonil-benzoico

##### ETAPA I : 5-nitroso-o-cresol

En un matraz redondo de 10 litros provisto de agitador, termómetro y embudo de bromo, se introducen 108 g (1 mol) de o-cresol cristalizado, 4 litros de agua, 1 kg de hielo y 140 g de nitrito de sodio.

Se vierten sobre la suspensión, gota a gota, en el transcurso de una hora, 38 ml de ácido sulfúrico al 95%



en solución en 800 ml de agua, volviendo a añadir de vez en cuando hielo (añadiéndose en total 1 kg de hielo suplementario) de tal modo que se mantenga una temperatura de 0°C.

5 A continuación se mantiene en agitación a 0°C durante dos horas y media, se filtra con succión, se lava con agua helada y se seca en la estufa a 50°C.

Se obtienen 108 g (rendimiento 79%) de 5-nitroso-o-cresol (P.F: 135°C).

ETAPA 2 : 5-amino-o-cresol

10 Se introducen 25 g (0,18 moles) de 5-nitroso-o-cresol, disueltos en 100 ml de etanol, en un autoclave de 1 litro que contiene 5 g de níquel Raney.

15 Bajo una presión de hidrógeno de 150 kg, la absorción es extremadamente rápida (quince minutos aproximadamente). Después de la filtración del níquel, se evapora la solución a sequedad.

Se obtienen 21 g (rendimiento 94%) de 5-amino-o-cresol (P.F: 173-175°C).

ETAPA 3 : 2-metoxi-5-aminotolueno

20 En un matraz redondo de 1 litro provisto de agitador, refrigerante, termómetro y embudo de bromo, se introducen 20 g (0,16 moles) de 5-amino-o-cresol, 500 ml de acetona y, en tres veces espaciadas treinta minutos, un total de 15,2 g de potasa en pastillas.

25 Se mantiene en agitación durante tres horas, y



415726

luego se deja en reposo durante una noche.

Manteniendo siempre una temperatura inferior a 20°C, se introducen gota a gota 25 g de sulfato de dimetilo. Se mantiene en agitación durante cuatro horas a la temperatura ambiente, se evapora la acetona a vacío, se añaden 100 ml de agua, se extrae tres veces con 25 ml de cloruro de metileno y luego tres veces con 25 ml de éter, se evaporan a sequedad los disolventes y se toma de nuevo con ayuda de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado.

El clorhidrato filtrado se introduce en sosa y la suspensión se coloca en un refrigerador.

Se filtra, se lava con agua y se seca en un desecador a vacío.

Se obtienen 7 g (rendimiento 32%) de 2-metoxi-5-aminotolueno (P.F: 55°C).

ETAPA 4 : 2-metoxi-5-metiltiotolueno

En un matraz redondo de 2 litros provisto de agitador, termómetro y embudo de bromo, se introducen 58 g (0,42 moles) de 2-metoxi-5-aminotolueno, 290 ml de ácido clorhídrico al 36% y 465 ml de agua.

Se deja en agitación durante una hora, se enfría a 0°C y se introduce, gota a gota, en el transcurso de cuarenta y cinco minutos una solución de 32,5 g (0,47 moles) de nitrito de sodio en 232 ml de agua.

Se mantiene en agitación durante quince minutos



415726

a 0°C y la solución fría se introduce gota a gota, en dos horas, en una solución de metil-sulfuro de sodio, obtenida disolviendo 458 g de metilmercaptano en una solución de 450 g de sosa en 2250 ml de agua.

5 Durante el transcurso de la introducción, se mantiene una temperatura inferior a 25°C, se agita durante tres horas a la temperatura ambiente y se calienta luego durante dos horas a 50°C, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico al 36%.

10 Se extrae tres veces con 100 ml de éter, se lava la solución orgánica con ácido al 20%, se seca con ayuda de sulfato de magnesio, se filtra, se evapora a vacío el disolvente y se destila el producto.

Se obtienen 49 g (rendimiento 70%) de 2-metoxi-  
15 -5-metiltiotolueno (P. de eb. a 1,5 mm de Hg: 92°C).

ETAPA 5 : ácido 2-metoxi-5-metilsulfonil-benzoico

En un matraz redondo de 3 litros provisto de agitador, refrigerante y termómetro, se ponen 8 g de 2-metoxi-  
-5-metiltiotolueno, 55 g de permanganato de potasio, 10 g  
20 de carbonato de sodio y 2 litros de agua. Se calienta la mezcla con agitación durante 8 horas, se enfría de nuevo, y se filtra el óxido de manganeso formado. Se acidifica la solución, y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua, y se seca.

25 Se obtienen 5 g (rendimiento 48%) de ácido 2-meto



415726

xi 5-metilsulfonil-benzoico (P.F: 190°C).

EJEMPLO II

Acido 2-metoxi-5-etilsulfonil-benzoico

5 Las etapas 1, 2 y 3 son análogas a las descritas en el ejemplo I.

ETAPA 4 : 2-metoxi-5-etiltiotolueno

10 En un matraz redondo de 500 ml provisto de agitador, termómetro y embudo de bromo, se introducen 5 g (0,03 moles) de 2-metoxi-5-aminotolueno, 25 ml de ácido clorhídrico al 36% y 40 ml de agua.

Se deja en agitación durante una hora, se enfría de nuevo a 0°C y se vierte, gota a gota, una solución de 2,8 g de nitrito de sodio en 20 ml de agua.

15 Se deja en agitación durante quince minutos a 0°C y la solución fría se introduce, gota a gota, en el transcurso de treinta minutos, en una solución de 252 ml que contiene 118 g de etilmercaptano en 306 g de sosa. La temperatura no debe pasar de 25°C.

20 Se deja en agitación durante tres horas a la temperatura ambiente y luego se calienta una hora a 50°C, se enfría de nuevo y se acidifica con 50 ml de ácido clorhídrico al 36%.

25 Se extrae tres veces con 50 ml de éter, se lava la solución orgánica con el ácido al 20%, se evapora a vacío el disolvente y se destila el producto.



415726

Se obtienen 4,5 g (rendimiento 68%) de 2-metoxi-5-etiltiotolueno (P. de eb. a 9-10 mm de Hg: 126-128°C).

ETAPA 5 : ácido 2-metoxi-5-etilsulfonil-benzoico

5 En un matraz redondo de 2 litros provisto de agitador, refrigerante y termómetro, se introducen 18 g (0,1 moles) de 2-metoxi-5-etiltiotolueno, 140 g de permanganato de potasio y 1 litro de agua.

10 Se calienta durante ocho horas a reflujo, se deja enfriar, se filtra con succión el bióxido de manganeso, se acidifica hasta decoloración de la solución, se extrae el producto tres veces con 300 ml de cloroformo cada vez, y se evapora a sequedad la solución orgánica.

Se obtienen 13 g (rendimiento 52%) de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonil-benzoico (P.F: 125°C).

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 12 de Junio de 1.972, bajo el Nº 72/21147, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

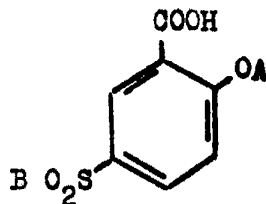
415726<sup>2</sup>



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-  
gen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento de preparación de ácidos 2-  
-alcoxi-5-alcohilsulfonilbenzoicos que responden a la fórmu-  
la general siguiente:



15

en esta fórmula: A y B son radicales alcohilo o alquenilo de  
peso molecular bajo (de 1 a 5 átomos de carbono), que con-  
siste en partir del o-cresol, nitrosarlo para dar 5-nitroso-  
-o-cresol, reducir el derivado nitrosado para dar 5-amino-o-  
20 -cresol que se trata con un agente de alcoholación para obte-  
ner el 2-alcoxi-5-aminotolueno correspondiente; este compues-  
to, diazotado y tratado con un alcoholmercaptano, conduce al  
2-alcoxi-5-alcohiltiotolueno que, oxidado, da el ácido 2-  
-alcoxi-5-alcohilsulfonil-benzoico deseado.

25

2ª.- Procedimiento de preparación de ácidos 2-

-8 JUN 1973



415726

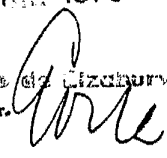
-alcoxi-5-alcohilsulfonilbenzoicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, -8 JUN. 1973  
P.A.

Alberto de Lizauru  
Per Fogar.



6.4.73  
ANC/