

P.- 42.698

B 10768
P.C. 5123

371426

371426

Memoria descriptiva



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07
SUBCLASE C

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR ARILCLOROCAR
BONILCETENAS" (Clase Internacional C07c)



Este invento se refiere a una mejora en el procedimiento para preparar arilclorocarbonilcetenas, tales como fenilclorocarbonilcetena, por la reacción de un ácido arilmalónico con un agente halogenante, que comprende hacer reaccionar un ácido arilmalónico con cloruro de tionilo en al menos una proporción molar 1:2, en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura desde aproximadamente 70 a 180°C.

La producción de cetenas a partir de derivados de ácido malónico está descrita en la bibliografía. Staudinger, *Helv. Chim. Acta* 8, 306 (1925), por ejemplo, preparó una serie de dialcoholcetenas de bajo peso molecular por la descomposición térmica de anhídridos malónicos sustituidos por dialcoholo (inferior). En una modificación de este método, utilizando anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos malónicos disustituidos y de difenilcetena, Staudinger y otros, *Ibid* 6, 291 (1923) y *Ber.* 46. 3539 (1913), prepararon diversas cetenas disustituidas por descomposición térmica. Todavía otro método comprende la deshalogenación de halogenuros de alfa-haloacilo con zinc, Staudinger, *Ann.* 356, 71 (1907); 380, 298 (1911). Por extensión de esta reacción, Staudinger y otros, *Ber.* 42, 4908 (1909), prepararon etilcarboetoxicetena por la deshalogenación de malonato de dietil-alfa-bromo-alfa-etilo. Otro método, la descomposición de diazo cetenas, ha sido utilizado para preparar ciertas diarilcetenas, Smith y otros, *Org. Syntheses* 20, 47 (1940); Gilman y otros, *Rec. trav. Chim.* 48, 464 (1929). Es sabido también que ciertos cloruros de acetilo disustituidos experimentan deshidrohalogenación bajo la influencia de aminas terciarias para formar ceto-cetenas.

371426



Sin embargo, este método parece que está limitado a la preparación de ciertas arilcetoacetenas y cetocetenas de alto peso molecular, todas las cuales son relativamente resistentes a la dimerización, Staudinger y otros, Ber. 41,
5 594 (1908).

La reacción de ácido fenilmalónico con pentacloruro de fósforo (proporción molar 1:2) en solución etérea, es informada por Sorm y otros, Coll. Czech. Chem. Commun. 20, 593-6 (1955), para producir cloruro de fenilmalonilo.
10 Los mismos autores informan (loco citato) que cuando la reacción se conduce en la ausencia de un disolvente a la temperatura de reflujo, se produce cloruro de fenilcloromalonilo. Ambos productos son aislados por destilación en vacío.

15 La reacción de ácidos arilmalónicos con un agente halogenante seleccionado del grupo que consiste en pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo y cloruro de tionilo a temperaturas desde aproximadamente 0 a 50°C, seguido por descomposición térmica de los
20 dihalogenuros resultantes para proporcionar arilclorocarbonilcetoacetenas, está descrita en la solicitud de patente española nº 362.137, solicitada el 4 de enero de 1969.

Se ha encontrado ahora, de modo bastante sorprendente e inesperado, que se pueden preparar fácilmente
25 arilclorocarbonilcetoacetenas, con buenos rendimientos, por una mejora del procedimiento descrito en la solicitud de patente española nº 362.137. La mejora comprende hacer reaccionar un ácido arilmalónico que tiene la fórmula



371426



en que R, citado aquí de modo general como un grupo arilo, está seleccionado del grupo que consiste en tienilo, furi-
lo, piridilo, fenilo y fenilo sustituido en que el susti-
tuyente está seleccionado del grupo que consiste en cloro,
5 bromo, alcoholo (inferior), alcoxi (inferior), dialcohol
(inferior) amino, y trifluorometilo, con cloruro de tionilo
en al menos una proporción molar de 1:2 y a una temperatu-
ra desde aproximadamente 70°C hasta aproximadamente 180°C.

El procedimiento mejorado de este invento es
10 máximamente sorprendente e inesperado en vista de las en-
señanzas de Butler (loco citato) de que la reacción se de-
be conducir a temperaturas que oscilan entre aproximadamen-
te 0°C y aproximadamente 50°C utilizando proporciones es-
tequiométricas de ácido arilmalónico: agente halogenante
15 en presencia de un disolvente inerte para la reacción.
Las mejoras sustanciales de rendimiento proporcionadas por
el procedimiento mejorado de este invento, con relación a
la descripción antes mencionada, es máximamente inespera-
da. Adicionalmente, el presente procedimiento proporciona
20 rendimientos convenientes de producto de alta calidad.

El procedimiento mejorado de este invento para
preparar arilclorocarbonilcetenas comprende la reacción
de un ácido arilmalónico con cloruro de tionilo en al me-
nos una proporción molar de 1:2 a temperaturas que oscilan
25 entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 180°C. La
reacciónse conduce preferiblemente en presencia de un gas
inerte para la reacción; es decir, un gas que no reacciona
con los reactivos o los productos, tal como nitrógeno, he-
lio, dióxido de carbono, aire, para permitir una elimina-
30 ción rápida de los subproductos, cloruro de hidrógeno y

371426



dióxido de azufre, y para disminuir el tiempo de reacción. Como una alternativa a la utilización de una corriente de gas inerte, la reacción puede conducirse, desde luego, tal como se reconocerá por los técnicos en la materia, bajo una presión ligeramente reducida. Sin embargo, se prefiere la utilización de un gas inerte.

La reacción se conduce en la presencia de un disolvente inerte para la reacción, tal como tolueno o xileno. Otros disolventes que se pueden utilizar son éter di- propílico, éteres dimetílicos de etilenglicol y de propi- lenglicol, benceno, y tetracloruro de carbono.

Para obtener rendimientos óptimos de arilcloro- carbonilcetena, la proporción molar de ácido aril malónico a cloruro de tionilo deberá ser al menos de 1:2. Desde luego, se puede utilizar una proporción molar de 1:1, pero no es preferida ya que da lugar a rendimientos reducidos. Las proporciones molares preferidas de reactivos son desde 1:2 hasta 1:4. Desde luego, se pueden utilizar proporciones molares mayores de 1:4. Un gran exceso de cloruro de tionilo puede emplearse, desde luego, tanto en calidad de reactivo como de disolvente, pero no produce rendimientos óptimos.

Con el fin de lograr rendimientos óptimos, la reacción se conduce a una temperatura suficiente para mantener en reflujo el cloruro de tionilo. Aunque se pueden utilizar temperaturas que oscilan entre 70 y 180°C, el margen de temperaturas preferido se encuentra desde aproximadamente 80 a 140°C. Temperaturas por debajo de 70°C dan como resultado rendimientos reducidos de la deseada arilclorocarbonilcetena debido a reacción incompleta, y

371426



requieren periodos de reacción más largos. Temperaturas mayores de 180°C tienden también a dar como resultado rendimientos reducidos, usualmente como resultado de dimerización del producto de cetena.

5 El tiempo de reacción, desde luego, depende principalmente de la temperatura de reacción. En general, se deja que la reacción prosiga hasta que sea esencialmente completa la eliminación del subproducto cloruro de hidrógeno. La utilización de temperaturas elevadas y el paso
10 de una corriente de gas inerte sobre o a través de la mezcla de reacción, o la conducción de la reacción bajo presión ligeramente reducida, aceleran la finalización de la reacción.

15 La utilización de cloruro de tionilo como agente halogenante tiene la ventaja, con relación a otros agentes halogenantes, tales como pentacloruro de fósforo y tricloruro de fósforo, de formar solamente subproductos volátiles. Esto, desde luego, facilita grandemente la recuperación de las arilclorocarbonilcetas. Permite también la
20 recuperación de una mezcla de reacción cruda que puede ser utilizada tal como está, sin la necesidad de purificar la arilclorocarbonilcetena, mediante el simple recurso de eliminar cualquier cantidad de cloruro de tionilo sin reaccionar presente, por simple destilación o evaporación. Los
25 productos de arilclorocarbonilcetena son purificados convenientemente por destilación bajo presión reducida. La destilación de arilclorocarbonilcetas producidas por este procedimiento mejorado tiene lugar sorprendentemente sin desprendimiento de cloruro de hidrógeno durante la
30 destilación. Esto se encuentra en directo contraste con la

371426

11 SEP 69



destilación de arilclorocarbonilcetenas producidas por
utilización de pentacloruro de fósforo o de tricloruro
de fósforo en calidad de agente halogenante. Estos últimos
agentes hacen difícil controlar la destilación a causa
5 del desprendimiento de cloruro de hidrógeno durante la
destilación, que se debe posiblemente a la presencia de
agente halogenante o de subproducto que descompone el
producto de cetena y/o la halogenación continúa del ácido
arilmalónico todavía presente como resultado de reacción
10 incompleta.

Los rendimientos de arilclorocarbonilcetenas
producidas por este procedimiento mejorado son sustancial-
mente mayores y de calidad mejorada con relación a los ob-
tenidos cuando se utilizan los otros agentes halogenantes
15 antes mencionados. La fenilclorocarbonilcetena, cuando se
produce por el procedimiento mejorado de este invento, se
obtiene con rendimientos hasta de 95% comparado con un
rendimiento de 68% obtenido cuando se utiliza pentacloruro
de fósforo en calidad de agente halogenante.

20 Las arilclorocarbonilcetenas producidas por el
procedimiento mejorado de este invento son útiles en cali-
dad de compuestos intermedios para la producción de éste-
res de arilcarboxicetena, por reacción con alcoholes. Los
ésteres, a su vez, son útiles en calidad de agentes acilan-
25 tes y son muy valiosos para la producción de ésteres de
derivados de alfa-carboxiarilacetilo de ácido 6-aminopeni-
cilánico, que son antibióticos útiles "per se". Estos és-
teres, a su vez, pueden ser hidrolizados para formar los
correspondientes compuestos antibióticos valiosos, deriva-
30 dos de alfa-carboxiarilacetilo de ácido 6-aminopenicilánico,

371426



por procedimientos tal como se describen en la patente británica número 1.004.670.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar este invento, pero no para limitar de ninguna manera su alcance.

Ejemplo I: Fenilclorocarbonilcetena.

A.- Por el procedimiento de este invento, un matraz de tres bocas, equipado con un condensador, embudo de goteo, termómetro, agitador, y entrada para gas, es cargado con 1 mol de ácido fenil-malónico y 250 ml de tolueno, y la mezcla es enfriada a 0°C. Se añaden gota a gota 3 moles de cloruro de tionilo en un periodo de 15 minutos a la mezcla bien agitada, y la mezcla es calentada a reflujo bajo una lenta corriente de nitrógeno durante 18,5 horas. (La temperatura de reflujo se elevó gradualmente desde 77°C hasta 124°C durante este periodo). El cloruro de tionilo en exceso y la mayor parte del tolueno son eliminados a continuación bajo presión reducida a una temperatura por debajo de 35°C. Después, el residuo es destilado en vacío para dar 170,5 g (rendimiento 94,7%) de producto, p. de eb. 95-102°C a 1,75 mm. El producto solidifica, al enfriar, a 0°C.

B. Por medio de pentacloruro de fósforo, a una solución agitada de 46 g de pentacloruro de fósforo en 100 ml de éter etílico se añaden 10 g de ácido fenil-malónico durante un periodo de 2 minutos. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 4 horas, después es calentada a reflujo durante 4 horas, y es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente. El pentacloruro de fósforo en exceso es separado por filtra-

371426



ción y el éter es separado por ebullición a la presión atmosférica. La mezcla de reacción avanza en color gradualmente desde amarillo oscuro hasta rojo. El residuo es destilado en vacío para dar el producto: P. de eb. 83-86°C a 1,5 mm, en forma de un líquido amarillo; rendimiento = 68%.

Ejemplo II. Fenilclorocarbonilcetena. Se repite el procedimiento del ejemplo I pero utilizando las condiciones de reacción abajo enumeradas. El rendimiento, en cada caso (excepto cuando se indica), es comparable al del Ejemplo I.

	(a)				
	AFM (Moles)	SOCl ₂ (moles)	Disolvente (volumen en ml.)	T °C	Gas inerte
15	1	2	tolueno -(500)	77-120	N ₂
	1	2,2	tolueno -(250)	reflujo	N ₂
	1	4	tolueno -(250)	reflujo	N ₂
	1	10	tolueno -(500)	reflujo	N ₂
	1	3	tolueno -(250)	reflujo	--
20	1	3	xileno -(300)	reflujo	He
	1	10	xileno -(500)	reflujo	N ₂
	1	4	diglima (b)-(250)	77-180	--
	1	22	CCl ₄ -(500)	reflujo	CO ₂
	1	3	tolueno -(250)	reflujo	aire
25	1	4	tolueno -(500)	reflujo	--(c)
	1	2	benceno -(300)	reflujo	N ₂

(a)

AFM= Acido fenil malónico

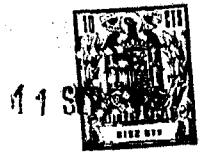
(b)Diglima= Eter dimetilico de etilenglicol,

30

(c)

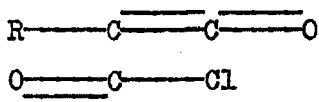
Conducido a presión ligeramente reducida utilizando el aspirador.

371426



Ejemplo III. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, las arilclorocarbonilcetenas enumeradas a continuación son preparadas a partir del ácido aril malónico apropiado.

5



	R	R
	2-tienilo	orto-tolilo
	3-tienilo	meta-tolilo
10	2-piridilo	para-tolilo
	3-piridilo	orto-metoxifenilo
	4-piridilo	para-metoxifenilo
	2-furilo	para-trifluorometilfenilo
	3-furilo	para-clorofenilo
15	orto-butoxifenilo	orto-dimetilaminofenilo
	orto-butilfenilo	para-dimetilaminofenilo
	orto-dietilaminofenilo	meta-metoxifenilo
	para-di-(n-propil)aminofenilo	meta-trifluorometilfenilo
	orto-dibutilaminofenilo	orto-isopropilfenilo
20	meta-dimetilaminofenilo	orto-clorofenilo
	meta-etoxifenilo	orto-bromofenilo
	meta-clorofenilo	meta-bromofenilo

Ejemplo IV. Ester metílico de fenilcarboxiceteno.

A una solución de 0,5 g de fenilclorocarbonilceten_a en 5 ml de cloruro de metileno se añade 0,1 ml de metanol anhidro a la temperatura ambiente. Se libera cloruro de hidrógeno. La mezcla, mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, es agitada durante 20 minutos y el producto es recuperado por evaporación del disolvente.

De manera similar, se preparan los ésteres metí-

371426



licos y fenólicos de los productos de los ejemplos II y III.

Ejemplo V. alfa-carbobenciloxi-arilmetilpenicilinas.

5 A una solución de 0,1 moles de la apropiada arilclorocarbonilcetena en cloruro de metileno (en cantidad suficiente para proporcionar una solución transparente y generalmente de aproximadamente 5 a 10 ml por gramo de cetena), se añaden 0,1 moles de alcohol bencílico. La
10 mezcla de reacción es mantenida a 5-10°C bajo una atmósfera de nitrógeno y es agitada durante una hora, teniéndose cuidado de excluir la humedad. Se añade una solución de 0,1 moles de sal de trietilamina de ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de cloruro de metileno, y la mezcla es agitada a -50°C durante 10 minutos. A continuación, el baño
15 de enfriamiento es eliminado y la mezcla de reacción es agitada de modo continuo y es dejada calentarse moderadamente hasta la temperatura ambiente.

La mezcla de reacción es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida, el residuo es recogido en tampón de citrato (pH 5,5), y el producto es extraído desde la solución tampón con cloroformo. El extracto clorofórmico es lavado con tampón de citrato (pH 5,5), después es secado con sulfato de sodio anhidro, y es evaporado
20 hasta sequedad para dar la sal de sodio del producto.

Los ésteres bencílicos son convertidos en las correspondientes alfa-carboxiarilmetilpenicilinas por hidrogenación catalítica, de la siguiente manera:

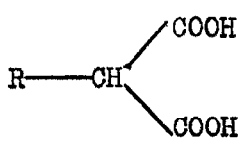
30 0,025 moles del producto de éster en 200 ml de agua son añadidos a una suspensión previamente hidrogenada

371426



de 10% de paladio sobre carbón vegetal en 50 ml de agua. La mezcla es hidrogenada a la temperatura ambiente y bajo la presión ambiente hasta que está completa la absorción de hidrógeno. A continuación, el catalizador es eliminado por filtración, el filtrado es cubierto con 150 ml de éter, es agitado, y es ajustado a pH 2. La capa etérea es separada y la fase acuosa es extraída con más cantidad de éter (tres veces 50 ml). Los extractos etéreos combinados son lavados con 20 ml de agua y son extraídos con suficiente cantidad de solución al 10% de bicarbonato de sodio para dar una solución acuosa de pH 7. La evaporación de la solución acuosa proporciona la alfa-carboxiaril metilpenicilina en forma de la sal disódica.

Preparación A: Acidos malónicos. Los siguientes ácidos arilmalónicos no descritos anteriormente en la bibliografía, se preparan por el método de Wallingford y otros, J.Am. Chem. Soc. 63, 2056-2059 (1964), que comprende condensar un carbonato de alcohol, usualmente carbonato de dietilo, con una proporción equimolar del desecado acetato de etilarilo en presencia de un exceso (4 a 8 veces) de etilato de sodio, con eliminación continua del subproducto alcohol desde la mezcla de reacción. Los ésteres así producidos son hidrolizados para formar el ácido por métodos conocidos.



30

371426

9.9.69



R

R

orto-metoxifenilo

3-piridilo

meta-metoxifenilo

4-piridilo

para-metoxifenilo

orto-butoxifenilo

5 orto-trifluorometilfenilo (*)

orto-dimetilaminofenilo

meta-trifluorometilfenilo

orto-dietilaminofenilo

para-trifluorometilfenilo

meta-dimetilaminofenilo

orto-isopropilfenilo

para-dimetilaminofenilo

3-furilo

10 (*) El ácido orto-trifluorofenil-acético necesario es preparado a partir de orto-trifluorobenzonitrilo por el procedimiento de Corse y otros, J. Am. Chem. Soc. 70, 2841 (1948), el cual comprende:

15 (a) La conversión del nitrilo en orto-trifluorometilacetofenona por una reacción de Grignard con yoduro de metil-magnesio seguido por hidrólisis;

(b) Reacción de la acetofenona con azufre y morfona a 135°C durante 16 horas seguido por tratamiento con ácido acético glacial y con ácido clorhídrico.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 23 de octubre de 1968, núm. 770.098 se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

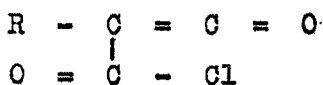
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los siguientes:

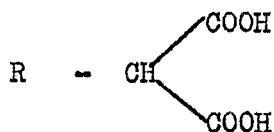
371426



1.- Un procedimiento mejorado para preparar arilclorocarbonilcetenas de la fórmula:



5 por reacción de un ácido arilmalónico con un agente halogenante, caracterizado por hacer reaccionar un ácido arilmalónico de la fórmula



10 el que R está seleccionado del grupo que consiste en tienilo, furilo, piridilo, fenilo, y fenilo sustituido en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, alcohilo (inferior), alcoxi (inferior),
15 dialcohol (inferior) amino y trifluorometilo, con cloruro de tionilo en al menos una proporción molar de 1:2 en un disolvente inerte para la reacción a 70-180°C, y por recuperar la arilclorocarbonilcetena.

20 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el disolvente inerte para la reacción es tolueno.

3.- El procedimiento de la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la reacción se conduce a la temperatura de reflujo.

25 4.- El procedimiento de la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la reacción se conduce en presencia de una corriente de un gas inerte para la reacción.

30 5.- El procedimiento de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por el hecho de que la proporción molar de ácido arilmalónico a cloruro de tionilo es desde aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4.

371426



6.- El procedimiento de las reivindicaciones
1 a 5, caracterizado por el hecho de que R es fenilo o
tienilo.

5 7.- UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR
ARILCLOROCARBONILCETENAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 11 SEP. 1969
p.a.

Alberto de Elzaburu
Por Poder, *[Handwritten Signature]*

9.9.69

TRR/.-

-15- 371426