

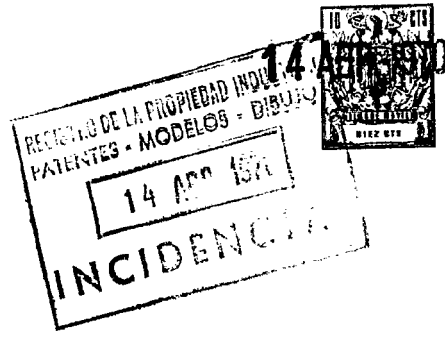
10-972

ESPECIFICACIONES
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

P - 44.134
 B 133 27
 Case P.C. 5170
 LH(SDG)

377261

Memoria descriptiva



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 PARA LA MONO-ESTERIFICACION DE
ACIDOS ARIL-MALONICOS" (Clase Internacional C07c)



La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para preparar monoésteres de ácidos dicarboxílicos. Más en particular, se refiere a un procedimiento en una operación para monoesterificar ácidos arilmalónicos, efectuando la esterificación en presencia de cloruro de tionilo o bromuro de tionilo (denominados en lo sucesivo haluros de tionilo) y una cantidad catalítica de N,N-di-alcoholo (inferior)-formamida ó N,N-di-alcoholo (inferior)-acetamida, en un éter como disolvente.

La formación de monoésteres de ácidos arilmalónicos, y de ácidos dicarboxílicos en general, requiere en el mejor de los casos un procedimiento en dos operaciones. En el caso de aquellos ácidos dibásicos que forman fácilmente anhídridos cíclicos, la monoesterificación se efectúa por reacción del anhídrido con el alcohol apropiado. En el caso de aquellos ácidos dibásicos que no son capaces de formar anhídridos cíclicos, la monoesterificación se efectúa generalmente por hidrólisis cuidadosa, por ejemplo saponificación, del diéster apropiado. Para tales ácidos se requiere un procedimiento en tres operaciones. Tales procedimientos en operaciones múltiples, además de consumir tiempo, son frecuentemente no atractivos económicamente, en aquellos casos en que el ácido dibásico sirve como base para los cálculos.

El uso de cloruro de tionilo como catalizador para la esterificación de una variedad de aminoácidos, tales como ftaloílglicina y tosílgllicina, y de péptidos tales como ftaloílglicil-DL-valina, está descrito por Taschner y otros, Ann., 640, 136-139 (1961); C.A., 55, 14318e7. La monoesterificación directa de ácidos arilmalónicos, usando



oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo como catalizador, está descrita por Nakanishi, Serie EE.UU. nº 761.320, presentada el 20 de septiembre de 1968.

5 Se ha hallado ahora que los ácidos arilmalónicos pueden ser monoesterificados directamente, en un procedimiento en una operación, efectuando la esterificación en presencia de un haluro de tionilo y una amida de ácido N,N-di-alcohilo (inferior)-alcanoico, en un éter como disolvente. Desde luego, es sorprendente e inesperado que se pueda hacer que la monoesterificación de tales ácidos transcurra como reacción predominante, con producción de rendimientos satisfactorios de los monoésteres deseados. Es especialmente sorprendente que el procedimiento transcurra tan bien en el caso de los ácidos arilmalónicos, tales como ácido fenilmalónico y ácidos fenilo sustituido-malónicos, en vista de la acidez de tales ácidos.

10 El procedimiento, en general, comprende hacer reaccionar el ácido arilmalónico, el alcohol apropiado, y haluro de tionilo, en relación molar de aproximadamente 2:1:1 a aproximadamente 1:1,2:1, y a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 110°C, en un disolvente inerte para la reacción, en presencia de una amida de ácido N,N-di-alcohilo (inferior)-alcanoico. Se usa deseablemente un disolvente inerte para la reacción, es decir, uno que no reaccione con los reaccionantes ni productos, dado que permite mejor control de la reacción. El periodo de reacción, desde luego, depende de la naturaleza de los reaccionantes y de la temperatura. Las mayores temperaturas, como era de esperar, requieren periodos de reacción más cortos que las temperaturas inferiores, para un conjunto dado de

377261



reaccionantes. En general, son adecuados los periodos de reacci3n de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.

5 El procedimiento es econ3micamente valioso para la monoesterificaci3n de 3cidos arilmal3nicos; por ejemplo, 3cidos fenil- y fenilo sustituido-, donde el sustituyente se elige del grupo que consta de alcohol (inferior), cloro, bromo, alcoxi (inferior), dialcohol (inferior)-amino y trifluorometilo, tienil-, piridil- y furilmal3nico. Los 10 mono3steres as3 producidos tienen valor como compuestos intermedios para la producci3n de los correspondientes cloruros de 3cido del mono3ster, que sirven como agentes para la producci3n de penicilinas antibacterianas por acilaci3n de 3cido 6-aminopenicil3nico, seg3n se describe en la patente 15 brit3nica 1.004.670.

El nuevo procedimiento de monoesterificaci3n de la presente invenci3n se efect3a deseablemente de tal manera que se evite la presencia de grandes excesos de 3cido arilmal3nico o de alcohol, en presencia del haluro de tionilo. Esto se efect3a convenientemente mezclando entre s3 20 el 3cido arilmal3nico y el alcohol, al principio de la reacci3n, antes de ponerlos en contacto con el haluro de tionilo. Otros m3todos para conseguirlo ser3n evidentes para los expertos en la t3cnica. Uno de tales m3todos comprende la 25 adici3n simult3nea del 3cido arilmal3nico y alcohol, en proporciones sustancialmente equimolares, al haluro de tionilo. La adici3n continua o gota a gota de cualquiera de los reaccionantes no parece ofrecer ventajas.

El uso de un gran exceso de 3cido, por ejemplo mayor de 2 moles de 3cido por mol de alcohol, no parece ofre

377261



cer ventajas, en la mayoría de los casos. De hecho, generalmente tiene como resultado unos rendimientos reducidos, en relación a los obtenidos con relaciones aproximadamente equimolares de ácido dibásico y alcohol. Para obtener rendimientos satisfactorios de los monoésteres, se favorece una relación molar entre ácido arilmalónico y alcohol de aproximadamente 2,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,2.

La proporción molar de haluro de tionilo puede variar entre límites relativamente amplios. Para mayor conveniencia, la proporción molar de haluro de tionilo se basa en la cantidad de ácido dibásico usado. Se obtienen rendimientos satisfactorios usando relaciones molares, entre ácido dibásico y haluro de tionilo, de aproximadamente 2,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0. Desde luego, se pueden usar proporciones mayores o menores. Sin embargo, al trabajar fuera de estas proporciones se reducen los rendimientos de los monoésteres producidos.

En el término "alcohol", tal como aquí se usa, se pretende incluir los alcoholes alifáticos, alcoholes alifáticos sustituidos, fenol y fenoles sustituidos, naftoles y naftoles sustituidos en los que el sustituyente es alcoholo, halógeno, dialcoholamino, nitro, alcoxi, alcanofilo u otro sustituyente que no reaccione con haluros de tionilo; alcoholes alicíclicos, indanoles, y derivados hidrogenados de fenoles y naftoles, tales como los tetrahidronaftoles. El procedimiento es aplicable a todos los alcoholes saturados y aromáticos, es decir, a todos los hidrocarburos que llevan un sustituyente hidroxílico.

Son representativos de tales alcoholes los alcoholes metílico, etílico, butílico, hexílico, octílico, dodecíl

377261

14



lico, ciclohexílico, ciclopropílico, benzohidrílico, 2-clo
roetílico, 3-nitropropílico, y 2-dimetilaminoetílico, fe-
nol, p-nitrofenol, p-dimetilaminofenol, o-clorofenol, o-iso
propilfenol, 4-metoxifenol, 2,4-dimetilfenol, 3,4-dimetilfe
5 nol, 2-cloro-4-metilfenol, 4-indanol, 5-indanol, 2-naftol,
2-(1,2,3,4-tetrahidronaftol), colesterol, y otros aquí ejem
plificados.

Las relaciones molares preferidas entre ácido di
básico, alcohol y haluro de tionilo son de aproximadamente
10 1,5:1,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,2:1,0. Sin embargo, se
obtienen rendimientos satisfactorios cuando se trabaja con
relaciones molares de aproximadamente 2,0:1,0:1,0 a aproxi
madamente 1:1,2:1,0. Las proporciones molares de reaccio
nantes, especialmente de alcohol y haluro de tionilo, mayo
15 res que el límite superior antes indicado, favorecen la
diesterificación.

La reacción se efectúa en un disolvente del tipo
éter, inerte para la reacción. Son disolventes adecuados
los éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico,
20 éter etil propílico, éter di-n-propílico, tetrahidrofurano,
dioxano, 1,2-dimetoxietano, los éteres dimetílico y dietíli
co del dietilenglicol. El principal criterio para los éte
res es que sirvan como disolventes de los reaccionantes y
productos, y no contengan grupos funcionales, por ejemplo
25 hidroxilo, capaces de reaccionar con los haluros de tioni
lo.

La presencia de una pequeña cantidad de una amida
de ácido N,N-di-alcoholo (inferior)-alcanoico es necesaria
para conseguir rendimientos óptimos. La cantidad de amida
30 usada varía, en general, de aproximadamente 2 a aproximada

377261



mente 12% en moles, y preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 12% en moles, basado en el ácido arilmalónico usado. Esta cantidad de amida, en términos relativos, es suficientemente pequeña como para ser considerada como cantidad "catalítica", para los fines de este procedimiento. El uso de menos de 2% en moles tiene como resultado una velocidad de reacción menor. Las cantidades mayores que aproximadamente 12% en moles producen mayores cantidades de impurezas.

En este procedimiento se puede trabajar con gran variedad de amidas de ácido N,N-di-alcoholo (inferior)-alcanoico. Son amidas adecuadas aquellas de ácidos alcanóicos que contienen de 1 a 18 átomos de carbono, y en las que los sustituyentes alcoholo inferior contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Son representativas de estas las amidas que tienen la fórmula $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-NR'R''$, donde R se elige del grupo que consta de hidrógeno y alcoholo de 1 a 17 átomos de carbono, y R' y R'' son alcoholo inferior, es decir, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Las amidas preferidas para este procedimiento son la N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, debido a su disponibilidad y solubilidad en los éteres disolventes antes mencionados. Desde luego, se pueden usar otras amidas, por ejemplo amidas N,N-disustituídas de ácidos aromáticos, tales como N,N-dimetilbenzamida, N,N-dimetilfenilacetamida, pero parece que no presentan ventajas sobre las amidas preferidas. Los criterios principales respecto a la elección de la amida son la solubilidad en el éter disolvente y la ausencia de grupos funcionales reactivos, aparte, desde luego, del propio grupo amida, por ejemplo hidroxilo, carboxi

377261



lo, en su estructura. La formación de un aducto entre la amida y el haluro de tionilo puede entrar en el mecanismo de reacción.

5 La reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 110°C. El intervalo preferido es de aproximadamente 70 a 100°C. Desde luego, el periodo de reacción depende de los reaccionantes y de la temperatura, como se ha indicado antes, pero, en general, está comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 8 horas.

Generalmente se hace pasar sobre o a través de la mezcla de reacción nitrógeno u otro gas inerte para la reacción, para facilitar la eliminación del producto secundario cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno.

15

Ejemplo I

Fenilmalonato de mono-2-isopropilfenilo

A) Se cargan ácido fenilmalónico (16,2 g., 0,09 moles), 2-isopropilfenol (12,2 g., 0,09 moles), N,N-dimetilformamida (0,15 ml) y éter diisopropílico (180 ml, seco 20 do sobre tamiz molecular Linde, tipo 3A, distribuido por Linde Company) en un matraz de 250 ml, de 3 bocas, de fondo redondo, provisto de agitador, entrada de nitrógeno, condensador de reflujo y embudo de adición. Se añade cloruro de tionilo (10,8 g, 0,09 moles) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla es agitada continuamente, y se ha 25 ce pasar sobre la mezcla una corriente de nitrógeno. La temperatura permanece por debajo de 25°C durante la adición. La mezcla es calentada a reflujo durante 1 hora, y luego es enfriada hasta temperatura ambiente y sometida a extracción, 30 primero con agua (1 x 60 ml), después con una solución acuosa

377261



sa saturada de bicarbonato sódico (4 x 70 ml). Los extractos reunidos son acidificados hasta pH 2, con ácido clorhídrico 6N, y luego son sometidos a extracción con cloruro de metileno (4 x 100 ml). Los extractos en cloruro de metileno son secados sobre sulfato sódico anhidro, y concentrados luego bajo presión reducida hasta un aceite (21 g). Se añade hexano (25 ml) al aceite, la solución es sembrada con gérmenes de cristalización y enfriada. El producto es recuperado por filtración, lavado con hexano frío y secado. Rendimiento = 18,0 g (67,0%); p.f. 70-74°C.

B) La sustitución del cloruro de tionilo por bromuro de tionilo produce sustancialmente los mismos resultados.

C) La sustitución de la N,N-dimetilformamida por N,N-dietil- o N,N-di-n-butylformamida, o por N,N-di-n-propilacetamida, produce sustancialmente los mismos resultados.

Ejemplo II

Se repite el método del ejemplo IA, pero usando las siguientes cantidades de reaccionantes:



14

<u>AFM (a)</u>		<u>IPF (b)</u>		<u>SOCl₂</u>		<u>DMF (e)</u>		<u>Rendimiento</u>	
<u>g.</u>	<u>moles</u>	<u>g.</u>	<u>moles</u>	<u>g.</u>	<u>moles</u>	<u>ml.</u>	<u>% en moles</u>	<u>g.</u>	<u>%</u>
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	0,75	11,4	16,3	60,7
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	--	--	3,6	13,4
5,4	0,03	4,1	0,03	3,6	0,03	0,15	6,9	6,0	67,7
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	0,75	11,4	18,1	68,0
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	0,75	11,4	10,9	40,8 ^(d)
810	4,5	610	4,5	540	4,5	7,5	2,5	885	66,0

377261

377261

<u>AFM</u> (a)		<u>IPF</u> (b)		<u>SOCl₂</u>		
<u>g.</u>	<u>moles</u>	<u>g.</u>	<u>moles</u>	<u>g.</u>	<u>moles</u>	<u>ml.</u>
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	0,75
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	--
5,4	0,03	4,1	0,03	3,6	0,03	0,15
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	0,75
16,2	0,09	12,2	0,09	10,8	0,09	0,75
810	4,5	610	4,5	540	4,5	7,5

377261

14 APR 1970

<u>moles</u>	<u>DMF (e)</u>		<u>Rendimiento</u>	
	<u>ml.</u>	<u>% en moles</u>	<u>g.</u>	<u>%</u>
0,09	0,75	11,4	16,3	60,7
0,09	--	--	3,6	13,4
0,03	0,15	6,9	6,0	67,7
0,09	0,75	11,4	18,1	68,0
0,09	0,75	11,4	10,9	40,8 ^(a)
4,5	7,5	2,5	885	66,0

377261



El volumen de disolvente usado es aumentado o disminuído en proporción a los moles de ácido fenilmalónico usado. Las mezclas de reacción son sometidas a extracción con una solución saturada de hidrogenofosfato dipotásico, en vez de bicarbonato sódico, para evitar la formación de espuma.

5

(a) AFM = ácido fenilmalónico

(b) IPF = 2-isopropilfenol

(c) DMF = N,N-dimetilformamida

10

(d) Tratado a reflujo durante 15 min en vez de 1 hora

Ejemplo III

Se repite el método del ejemplo IA, pero usando las siguientes proporciones molares de reaccionantes.

	<u>AFM</u>	<u>IPF</u>	<u>SOCl₂</u>	<u>DMF</u> <u>% en moles</u>
15	2,0	1,0	1,0	7
	2,0	1,0	1,0	12
	1,5	1,0	1,0	10
	1,0	1,2	1,0	7

20

En cada caso se obtienen rendimientos satisfactorios del monoéster.

Ejemplo IV

Fenilmalonato de mono-5-indanilo

Se hacen reaccionar según el método del ejemplo I ácido fenilmalónico (0,09 moles), 5-indanol (0,09 moles), cloruro de tionilo (0,09 moles), N,N-dimetilformamida (0,15 ml) y éter diisopropílico (180 ml). El producto aceitoso (16,0 g) obtenido de los extractos cristaliza por reposo, y es purificado por recristalización a partir de hexano; p.f. 107,5-108°C. Rendimiento = 48,3%.

25

377261

14 APR 1970

Ejemplo V

Se repite el método del ejemplo IV, pero con las modificaciones indicadas a continuación, produciéndose rendimientos satisfactorios del éter mono-5-indanílico.

5

	<u>AFM,</u> <u>moles</u>	<u>5-indanol,</u> <u>moles</u>	<u>SOCl₂,</u> <u>moles</u>	<u>Amida, %</u> <u>en moles</u>	<u>Eter disolven-</u> <u>te</u>	<u>Temp.,</u> <u>°C</u>	<u>Tiempo,</u> <u>horas</u>
	0,09	0,09	0,09	DMA (a)	diisopropílico	reflujo	1
	0,18	0,09	0,09	DMF	dioxano	reflujo	1
10	0,05	0,05	0,05	DMF	diglime (b)	110	1
	0,05	0,05	0,05	DMF	diisopropílico	20	8

(a) DMA = dimetilacetamida

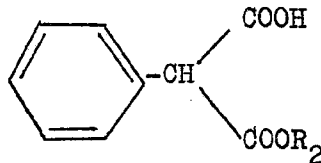
(b) Diglime = éter dimetilico del dietilenglicol

Ejemplo VI

15

Los siguientes ésteres del ácido fenilmalónico son preparados por el método del ejemplo IA.

20



R₂

R₂

25

metilo

2-pirroloetilo

terc-butilo

2-azetidinoetilo

octadecilo

ftalimidometilo

2-cloroetilo

acetonilo

2-bromoetilo

1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo

2,2,2-tricloroetilo

1-metoxi-2,2,2-trifluoroetilo

2,2,2-trifluoroetilo

2-fluoroetilo

30

2-nitroetilo

ciclopropilo

377261

10-972



	R ₂	R ₂
	2-metoxietilo	ciclohexilo
	4-butoxi-n-butilo	1-cloro-2-indanilo
	2-cianoetilo	9-fluorenilo
5	1-ciano-2,2,2-tricloroetilo	fenilo
	2-formiloxietilo	2,6-dimetoxifenilo
	3-acetoxipropilo	4-indanilo
	o-tolilo	1-indanilo
	p-terc-butilfenilo	1-metil-4-indanilo
10	o-metoxifenilo	2-naftilo
	p-metoxifenilo	1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
	o-clorofenilo	3-(2-metil-4-pironilo)
	m-bromofenilo	8-quinolilo
	p-fluorofenilo	4-(cumarinilo)
15	o-formilfenilo	1-fenazinilo
	p-acetilfenilo	2-(antraquinonilo)
	o-nitrofenilo	1-fluorenilo
	p-nitrofenilo	1-antraquinonilo
	o-dimetilaminofenilo	8-isoquinolilo
20	2,4-dimetilfenilo	5-(1,3-benzodioxolilo)
	2,6-diclorofenilo	3-(4-pironilo)
	2,4-dibromofenilo	2-furilo
	pentaclorofenilo	2-dimetilaminoetilo
	2,4-dinitrofenilo	3-dietilaminopropilo
25	pentafluorofenilo	2-piperidinoetilo
	2-metoxi-4-metilfenilo	alilo
	6-cloro-2-metilfenilo	propargilo
	2-fluor-4-metilfenilo	bencilo
	4-cloro-2-nitrofenilo	o-clorobencilo
30	pirrolidinometilo	m-metilbencilo

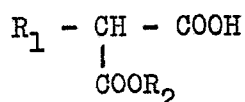
377261



	<u>R₂</u>	<u>R₂</u>
	piperidinometilo	o-nitrobencilo
	morfolinometilo	p-etoxibencilo
	tiomorfolinometilo	m-acetilbencilo
5	2-dietilamino-1-propilo	o-fluorobencilo
	3-piperidino-2-propilo	o-dimetilaminobencilo
	3-dimetilamino-2-propilo	benzohidrilo
	2-(N-metilanilino)-etilo	tritilo

Ejemplo VII

10 Los siguientes monoésteres de ácido arilmalónico pueden ser preparados a partir de los ácidos arilmalónicos y alcoholes apropiados.



15 Para cada uno de los valores de R₂ relacionados, R₁ = 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 2-furidilo y o-tolilo.

	<u>R₂</u>	<u>R₂</u>
	metilo	piperidinometilo
20	terc-butilo	crotilo
	octadecilo	bencilo
	3-cloropropilo	2-fluoroetilo
	3-bromopropilo	fenilo
	2,2,2-trifluoroetilo	o-tolilo
25	3-nitropropilo	p-n-propilfenilo
	2-n-butoxi etilo	o-isopropilfenilo
	2-cianoetilo	o-metoxifenilo
	2-acetoxietilo	o-clorofenilo
	4-oxopentilo	p-fluorofenilo
30	1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo	p-acetilfenilo

377261

	R ₂	R ₂
	1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo	o-nitrofenilo
	5-(1,3-benzodioxolilo)	o-dimetilaminofenilo
	2,6-dimetoxifenilo	2,6-dimetilfenilo
5	4-indanilo	2-metoxi-4-metilfenilo
	5-indanilo	1-indanilo
	6-metil-5-indanilo	2-biciclo-[4.4.0]-decilo
	5-cloro-4-indanilo	2-piridilmetilo
	2-naftilo	4-imidazolilmetilo
10	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)	2-dimetilaminoetilo
	3-(2-metil-4-pironilo)	2-(2-imidazolino)-etilo
	4-quinolilo	3-morfolinopropilo
	5-(1,4-naftoquinonilo)	2-dietilamino-1-propilo
	2-fenazinilo	3-dietilamino-2-propilo
15	2-(antraquinonilo)	2-morfolinoetilo
	1-antraquinonilo	o-clorobencilo
	5-(1,3-benzodioxolilo)	p-etilbencilo
	3-furilo	m-nitrobencilo
	ciclopropilo	p-etoxibencilo
20	3-(2-imidazolino)-2-propilo	benzohidrido
	2-dimetilamino-1-propilo	

Ejemplo VIII

25 Por el método del ejemplo IA se preparan otros monoésteres de ácido arilmalónico en los que R₁ es 3-furilo, 3-piridilo, 4-piridilo, p-tolilo, o-metoxifenilo, p-metoxifenilo, p-trifluorometilfenilo, p-clorofenilo, o-dimetilaminofenilo y p-dimetilaminofenilo.

377261

14



	R_2	R_2
	metilo	2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
	decilo	2-dimetilaminoetilo
	2-cloroetilo	o-isopropilfenilo
5	2,2,2-trifluoroetilo	p-metoxifenilo
	2-nitroetilo	p-clorofenilo
	2-metoxietilo	o-formilfenilo
	2-acetoxietilo	o-nitrofenilo
	1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo	o-dimetilaminofenilo
10	1-butoxi-2,2,2-trifluoroetilo	3-dietilaminopropilo
	fenilo	3-morfolinopropilo
	p-tolilo	2-pirrolidinoetilo
	m-acetilfenilo	pirrolidinometilo
	4-indanilo	2-dimetilaminoetilo
15	5-indanilo	3-(2-imidazolino)-2-propilo
	1-naftilo	2-pirrol-1-propilo
	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)	2-piridilmetilo
	8-quinolilo	bencilo
	5-(cumarinilo)	m-clorobencilo
20	3-tianaftenilo	m-metilbencilo
	1-fluorenilo	p-etoxibencilo
	8-isoquinolilo	o-fluorobencilo
	3-furilo	p-dimetilaminobencilo
	ciclohexilo	2-furilmetilo

25

Ejemplo IX

30

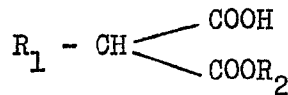
Siguiendo de nuevo el método del ejemplo I, se preparan los siguientes monoésteres de ácido arilmalónico, en los que el grupo arilo, R_1 , para cada uno de los valores de éster dados, es m-tolilo, m-metoxifenilo, m-trifluorometilfenilo, o-isopropilfenilo, o-clorofenilo, o-bromofe

377261



nilo, m-bromofenilo, m-clorofenilo, o-butoxifenilo, o-butilfenilo, o-dietilaminofenilo, p-di-(n-propil)-aminofenilo, o-dibutilaminofenilo y m-dimetilaminofenilo.

5



	<u>R₂</u>	<u>R₂</u>
	metilo	o-isopropilfenilo
	isopropilo	m-metoxifenilo
10	octadecilo	p-fluorofenilo
	2-cloroetilo	o-acetilfenilo
	2,2,2-trifluoroetilo	p-nitrofenilo
	3-nitrobutilo	o-dimetilaminofenilo
	2-metoxietilo	pentaclorofenilo
15	2-cianoetilo	3-tiomorfolinopropilo
	2-acetoxietilo	2-dimetilaminoetilo
	acetonoilo	3-dimetilaminopropilo
	1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo	piperidinometilo
	fenilo	3-dietilamino-2-propilo
20	2,6-dimetoxifenilo	ftalimidometilo
	o-propionilfenilo	propargilo
	4-indanilo	bencilo
	5-indanilo	p-clorobencilo
	ciclohexilo	p-metilbencilo
25	2-piperidinoetilo	o-dimetilaminobencilo
	m-metoxibencilo	2-furilmetilo

Ejemplo X

Fenilmalonato de mono-4-isopropilfenilo

Una mezcla de ácido fenilmalónico (0,05 moles,
30 4-isopropilfenol (0,045 moles), éter diisopropílico (90 ml),

14 ABR 1970

N,N-dimetilformamida (0,08 ml) y cloruro de tionilo (0,05 moles) es hecha reaccionar según el método del ejemplo I. Del producto crudo aceitoso (9,9 g) se obtienen 9,3 g de producto cristalino; rendimiento, 69,5%; p.f. 104-107°C.

5 La sustitución del cloruro de tionilo por bromuro de tionilo produce sustancialmente el mismo rendimiento.

Preparación A
Acidos malónicos

10 Los siguientes ácidos arilmalónicos, no descritos previamente en la literatura, 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 arilacetato de etilo deseado, en presencia de un
15 exceso (de 4 a 8 veces) de etilato sódico, con eliminación continua de la mezcla de reacción del alcohol producto secundario. Los ésteres así producidos son hidrolizados al ácido por métodos conocidos.

20	$R_1 - CH \begin{cases} \nearrow COOH \\ \searrow COOH \end{cases}$																		
	<div style="text-align: center;"> R_1 <hr style="width: 100%;"/> </div> <div style="text-align: center;"> R_1 <hr style="width: 100%;"/> </div>																		
25	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">3-furilo</td> <td style="width: 50%;">3-piridilo</td> </tr> <tr> <td>o-metoxifenilo</td> <td>4-piridilo</td> </tr> <tr> <td>m-metoxifenilo</td> <td>o-butoxifenilo</td> </tr> <tr> <td>p-metoxifenilo</td> <td>o-dimetilaminofenilo</td> </tr> <tr> <td>o-trifluorometilfenilo[®]</td> <td>o-dietilaminofenilo</td> </tr> <tr> <td>m-trifluorometilfenilo</td> <td>m-dimetilaminofenilo</td> </tr> <tr> <td>p-trifluorometilfenilo</td> <td>p-dimetilaminofenilo</td> </tr> <tr> <td>o-isopropilfenilo</td> <td>o-dibutilaminofenilo</td> </tr> <tr> <td>30 p-di-(n-propil)-aminofenilo</td> <td></td> </tr> </table>	3-furilo	3-piridilo	o-metoxifenilo	4-piridilo	m-metoxifenilo	o-butoxifenilo	p-metoxifenilo	o-dimetilaminofenilo	o-trifluorometilfenilo [®]	o-dietilaminofenilo	m-trifluorometilfenilo	m-dimetilaminofenilo	p-trifluorometilfenilo	p-dimetilaminofenilo	o-isopropilfenilo	o-dibutilaminofenilo	30 p-di-(n-propil)-aminofenilo	
3-furilo	3-piridilo																		
o-metoxifenilo	4-piridilo																		
m-metoxifenilo	o-butoxifenilo																		
p-metoxifenilo	o-dimetilaminofenilo																		
o-trifluorometilfenilo [®]	o-dietilaminofenilo																		
m-trifluorometilfenilo	m-dimetilaminofenilo																		
p-trifluorometilfenilo	p-dimetilaminofenilo																		
o-isopropilfenilo	o-dibutilaminofenilo																		
30 p-di-(n-propil)-aminofenilo																			

377261

14 APR 1970

* El ácido o-trifluorofenilacético necesario se prepara a partir de o-trifluorobenzonitrilo, por el método de Corse y otros, J. Am. Chem. Soc., 70, 2841 (1948), que comprende: (a) conversión del nitrilo a o-trifluorometilacetofenona, por reacción de Grignard con yoduro de metilmagnesio, seguido por hidrólisis; (b) reacción de la acetofenona con azufre y morfolina a 135°C durante 16 horas, seguida por tratamiento con ácido acético glacial y ácido clorhídrico.

10

N O T A

15

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:

20

1.- Un procedimiento para la mono-esterificación de ácidos aril-malónicos, caracterizado por hacer reaccionar un ácido aril-malónico con un alcohol en presencia de un haluro de tionilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo y bromuro de tionilo, y una cantidad catalítica de una amida de ácido N,N-di-alcohol (inferior)-alcanoico, seleccionado del grupo que consiste en N,N-di-alcohol (inferior)-formamida y N,N-di-alcohol (inferior)-acetamida, en presencia de un disolvente de éter.

25

30

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el disolvente de éter es seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, éter

9.4.70

377261

14 APR 1970

diisopropilico, éter di-n-propilico, éter etil-propílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y el éter dimetilico del dietilenglicol.

5 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la proporción de ácido aril-malónico:haluro de tionilo:alcohol es de 2:1:1 a 1:1:1,2, aproximadamente.

10 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la amida de ácido N,N-di-alcohol (inferior)-alcanoico está presente en la cantidad de 2 a 12 moles por ciento, aproximadamente, basada en el ácido aril-malónico utilizado.

15 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se conduce a una temperatura de 20 a 110°C.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el ácido aril-malónico es de fórmula



25 en la que R_1 es seleccionado del grupo que consiste en tionilo, furilo, piridilo, fenilo y fenilo sustituido en el cual el sustituyente es seleccionado del grupo que consiste en alcohol inferior, cloro, bromo, alcoxi inferior, dialcoholamino inferior y trifluorometilo.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que R_1 es fenilo.

30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que el alcohol es 5-indanol.

377261

14



9.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que el alcohol es 2-isopropilfenol.

5 10.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que el alcohol es 2-cloro-4-metilfenol.

11.- Un procedimiento para la mono-esterificación de ácidos aril-malónicos.

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

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

Madrid, 14 ABR 1970

P.A.

Alberto de
For Feder

9.4.70

AMC/

377261