

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	448.967		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16 JUN. 1976		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
CI-1592	20 Junio 1975	Hungría
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D	---
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para producir nuevos ésteres malónicos"		
71 SOLICITANTE (S)		
CHINOIN GYÓGSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría		
72 INVENTOR (ES)		
Magda Huhn, Eva Somfai, Gábor Szabó, Gábor Resofszi y Zoltán Gneth		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

16459-77 - AG/Czj
EX-HU-III

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-
miciliada en 1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría, por "Proce-
dimiento para producir nuevos ésteres malónicos", con prio-
ridad de la solicitud húngara CI-1592 de fecha 20 Junio 1975.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien-
to para producir nuevos ésteres malónicos de la fórmula ge-
neral I (véase la lámina de dibujos) que comprende hacer

5. reaccionar los derivados reactivos de ácido carbónico, pre-
ferentemente los halogenuros de los derivados de ácido maló-
nico que tienen la fórmula general II (véase la lámina de
dibujos) con derivados fenol de la fórmula general III (véa-
se la lámina de dibujos) o sus sales, o con los compuestos
10. de la fórmula general IV (véase la lámina de dibujos) o sus
sales, en un orden opcional, opcionalmente en varias etapas.
En todas las mencionadas fórmulas generales: - - - - -

R es un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente substitui-
do, un anillo aromático opcionalmente substi-

tuido, un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo o un sistema de anillo fusionado,

5. R^1 significa hidrógeno, un alquilo inferior, un aralquilo opcionalmente substituido con un halógeno o un alquilo, un anillo aromático, cicloalifático o heterocíclico substituido, -

10. R^2 es un grupo fenilo, tienilo, furilo, o piridilo opcionalmente substituido con un radical elegido de los siguientes grupos: halo, nitro, dialquilamino, alcoxi, trifluometilo, - - - -

X e Y representan un átomo de halógeno. - - - -

15. Según una realización preferida de la presente invención, pueden utilizarse haluros de malonilo de la fórmula general V (véase la lámina de dibujos) preferentemente cloruros, bromuros o yoduros malónicos, como materiales de partida. - - - - -

20. Los materiales de partida de la fórmula general II pueden prepararse por métodos conocidos en sí. Por ejemplo, pueden prepararse dihaluros de malonilo partiendo de ácidos malónicos monosubstituidos y ésteres de haluros de malonilo partiendo de semiésteres, con un agente halogenante. Los agentes halogenantes adecuados son, por ejemplo, los siguientes compuestos: cloruro de tionilo, reactivo de Vilsmyer, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo. El clorácido resultante se
25. hace reaccionar con pentaclorofenol en estado bruto,

cuando el disolvente y el exceso del agente halogenante han sido separados por destilación. Como agente de unión de ácido se utiliza una base terciaria débil. - - - - -

5. El cloruro de acilo se prepara a baja temperatura (inferior a +50°C) para evitar la formación de ceteno. - -

10. Si se utiliza pentacloruro de fósforo para la preparación del clorácido, el oxiclорuro de fósforo formado durante la reacción se separa por destilación, a menos de +50°C y al vacío. Se utiliza un proceso análogo si se prepara el cloruro de acilo con exceso de cloruro de tionilo.

Preferentemente, el éster de pentaclorofenilo se obtiene en presencia de un agente de unión de ácido. Para este fin, puede utilizarse una base terciaria "débil", por ejemplo N,N-dimetilanilina. - - - - -

15. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente inerte que puede ser un disolvente halogenado, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo, benceno, xileno o acetonitrilo.

20. Los di- y monohaloderivados, respectivamente, de los derivados de ácido malónico no son purificados antes de la esterificación. La reacción se realiza preferentemente por adición del cloruro de acilo a la sal de la N,N-dimetilanilina, pero es también posible el orden inverso. Existen también otras sales adecuadas para este fin. - - - - -

5. Cuando la esterificación se realiza con una sal de pentaclorofenilo a 10-15°C, el éster de dipentaclorofenilo resultante precipita inmediatamente pero los ésteres de pentaclorofenilo de los distintos semiésteres permanecen en disolución y precipitan primero en forma cristalina cuando la mezcla se evapora hasta la sequedad y el residuo se tritura con alcohol. - - - - -

10. Los ésteres de dipentaclorofenilo de los ácidos malónicos substituidos y los ésteres mixtos de los distintos semiésteres con pentaclorofenol son insolubles en alcohol y pueden purificarse fácilmente. - - - - -

Los semiésteres del ácido malónico substituido pueden prepararse por ejemplo según el procedimiento descrito en la patente U.S. 3.557.090. - - - - -

15. Según la presente invención, los ésteres de dipentaclorofenilo del ácido malónico substituido pueden prepararse también partiendo de un compuesto de la fórmula general II, con oxiclóruo de fósforo y pentaclorofenol, en presencia de piridina. Los compuestos de la fórmula general II son sometidos a la anterior reacción, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado. Si la reacción se realiza utilizando pentaclorofenol, los disolventes preferidos son acetona, acetonitrilo o diclorometano. - - - - -

20.

25. Según otra característica de la invención, pueden prepararse preferentemente los ésteres mixtos haciendo reaccionar el grupo carboxilo libre de los correspondientes se-

- ses terciarias. Estos compuestos pueden utilizarse en varios campos de la química orgánica, en todos los casos en que deba acilarse selectivamente un grupo amino primario formando un enlace péptido y cuando se necesita otro grupo carboxilo libre en la porción de acilación de la molécula. Los compuestos preparados según la presente invención pueden utilizarse ventajosamente para la acilación de aminas sensibles, por ejemplo ácido 6-aminopenicilínico y ácido 7-desacetilcefalosporánico. - - - - -
- 5.
10. Pueden aplicarse muy favorablemente como materiales de partida los siguientes compuestos: dihaluros de malonilo 3-tienilo, 3-furilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-piridilo, o-clorofenilo, o-bromofenilo, p-clorofenilo, p-butoxifenilo o los correspondientes semiésteres. - - - - -
15. Partiendo de los anteriores compuestos pueden prepararse los derivados substituidos adecuados, que permiten producir medicamentos valiosos bien conocidos, cuando se utilizan para la acilación del anillo penam o cefem. - - - - -
20. La reacción de acilación de las aminas primarias y de los grupos hidroxilo tiene lugar, presumiblemente, por medio del ceteno, de modo que los compuestos preparados según la invención son adecuados para la preparación "in situ" de cetenos. - - - - -
25. La N- y O-acilación con éxito con los pentaclorofenilésteres de los derivados de ácido malónico monosubstituido a baja temperatura, en presencia de una base terciaria

es un hecho sorprendente, tanto más cuanto los ésteres de pentaclorofenilo de los ácidos malónicos disubstituidos o el ácido succínico son capaces de reaccionar con aminas primarias sólo en reacciones de sustitución, a alta temperatura. - - - - -

5.

Hasta ahora para N-acilaciones similares se utilizaban haluros de malonilo. Estos compuestos tenían una serie de desventajas. Los dicloruros de malonilo son difíciles de preparar en forma pura, debido a que son susceptibles de polimerizar y por ello dan cierto número de subproductos cuando se utilizan como agentes de acilación. - - -

10.

Los halogenuros de ácido malónico y sus derivados se descomponen muy fácilmente y por ello no pueden almacenarse. Los compuestos preparados según la presente invención son muy fáciles de almacenar. - - - - -

15.

En los nuevos ésteres pentahalofenólicos preparados según la presente invención, el grupo fenilo puede estar substituido con un grupo fluo, cloro, bromo o yodo. Como resulta de las fórmulas generales y de los ejemplos, los semiésteres, los ésteres mixtos y los derivados esterificados en ambas funciones carboxilo con un grupo pentahalofenilo se hallan dentro del alcance de la presente invención. -

20.

Otros detalles de la invención se ilustran por medio de los ejemplos siguientes sin limitar el alcance de la invención a los ejemplos: - - - - -

25.

EJEMPLO 1 : Fenilmalonato de dipentaclorofenilo

Se suspenden 72 g (0,4 mol) de ácido fenilmalónico en 600 ml de cloruro de metileno y se añaden 176 g (0,8 mol) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se separan, por destilación, cloruro de metileno y después hasta 50°C oxocloruro de fósforo, el último al vacío. - - - - -

El residuo así obtenido se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno y la disolución se añade gota a gota a la disolución de 213 g (0,8 mol) de pentaclorofenol y 80 ml (0,8 mol) de piridina en 800 ml de metanol, con agitación a temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se agita durante 30 minutos y después se separa por filtración. El sólido obtenido se lava con etanol seco y se obtienen así 215 g del compuesto del enunciado. Rendimiento: 92%, punto de fusión: 215° a 217°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado:	C = 37,7	H = 0,7	Cl = 54,4 %
Hallado :	C = 37,15	H = 1,0	Cl = 54,0 %

20. Las absorciones IR son: 1810 (éster), 1880 (éster), 1360, 1390 (pentaclorofenilo) cm^{-1} .

EJEMPLO 2: Pueden obtenerse los siguientes derivados de ácido malónico utilizando el proceso del Ejemplo 1: - - - -

R ³		%C	%H	%Cl	P.f.
3-tienilo	calc.	33,4		52	
	hall.	33,82		51,54	
3-furilo	calc.	34,2	0,6	53,2	
	hall.	33,95	0,82	54,03	
3-metoxifenilo	calc.	37,4	1,13	50,0	
	hall.	37,09	1,0	49,5	
4-metoxifenilo	calc.	37,4	1,13	50,0	
	hall.	36,95	1,20	50,85	
0-clorofenilo	calc.	35,4	0,73	54,9	125-128°C
	hall.	36,0	0,93	54,0	
0-bromofenilo	calc.	33,4	0,66	41,8	128-130°C
	hall.	32,9	0,59	42,3	
p-clorofenilo	calc.	35,4	0,73	54,9	126-128°C
	hall.	36,1	0,95	54,2	
3-piridilo	calc.	35,5	0,74	52,4	
	hall.	34,9	0,69	51,9	

EJEMPLO 3 : Siguiendo el proceso de los Ejemplos 1 y 2, pero utilizando cloruro de tionilo como agente halogenantes y benceno como disolvente, se añaden 2 ml de DMF. Cuando se acaba la generación de ácido clorhídrico el benceno y el ex

5. ceso de cloruro de tionilo se separan por destilación al va

cío y el residuo se añade a la disolución de la sal de penta

clorofenolpiridina en benceno. Cuando acaba la reacción se

añade etanol a la mezcla densa que contiene precipitado para disolver las sales resultantes de piridina y después la substancia se separa por filtración y se lava con alcohol.

Se obtienen productos idénticos a los anteriores.

5. Las absorciones características IR para todos los productos son: 1810 (éster), 1880 (éster), 1360 (pentaclorofenilo), 1390 (pentaclorofenilo) cm^{-1} .

EJEMPLO 4 : Malonato de dipentaclorofenilo

10. Se disuelven 14 g (0,1 mol) de dicloruro de malonilo (Staudinger J. 41, [1908] 446) en 50 ml de cloruro de metileno y la disolución así obtenida se añade a la disolución de 53 g (0,2 mol) de pentaclorofenol y 16 ml (0,2 mol) de piridina en 300 ml de diclorometano, gota a gota, a +15°C. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con alcohol, después de lo cual se obtienen 42 g de una substancia amorfa (compuesto del enunciado). Punto de fusión: 195° a 197°C. - - - - -
- 15.

Las absorciones IR son: 1790 (éster), 1360 (pentaclorofenilo), 1810 (éster), 1390 (pentaclorofenilo) cm^{-1} .

20.

EJEMPLO 5 : Metilmalonato de dipentaclorofenilo

Se disuelven 19,7 g (0,1 mol) de cloruro de ácido dietilmalónico en 70 ml de cloruro de metileno. La disolución se añade gota a gota a la disolución de 53 g (0,1 mol)

de pentaclorofenol en 16 ml (0,2 mol) de piridina en 300 ml de diclorometano. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con alcohol, después de lo cual se obtienen 50 g (77%) del compuesto del enunciado. Punto de fusión: 165° a 168°C. - - - - -

5.

Análisis elemental:

Calculado:	C = 34,70	H = 1,52	Cl = 54,0 %
Hallado :	C = 34,83	H = 1,48	Cl = 54,39 %

Las absorciones IR son: 1775 (éster), 1390 (pentaclorofenilo) cm^{-1} .

10.

EJEMPLO 6 : Fenilmalonato de dipentaclorofenilo

Se suspenden 4,5 g de ácido fenilmalónico en 100 ml de diclorometano, la suspensión se enfría a 0°C y se añaden 13 g (0,05 mol) de pentaclorofenol y 9 ml (0,1 mol) de piridina, originándose la formación de una disolución transparente. - - - - -

15.

Se añaden 2,1 ml de oxocloruro de fósforo a la mezcla de reacción, gota a gota y a 0°C, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas, se separa por filtración a 0°C y el sólido obtenido se lava con alcohol. Se obtienen así 7 g del compuesto del enunciado que funde a 210-215°C. - - -

20.

Se observan absorciones IR a: 1810 (éster), 1880 (éster), 1360, 1390 (pentaclorofenilo) cm^{-1} .

EJEMPLO 7 : Fenilmalonato de bencilpentaclorofenilo

Se disuelven 32,1 g (0,12 mol) de semifenilmalona-
to de bencilo en 100 ml de cloruro de metileno y 22 ml de
cloruro de tionilo y se añaden 3 gotas a DMF. La disolución
5. se refluje durante 2 horas. Se separan por destilación el
disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro
de acilo restante se diluye con 5 ml de diclorometano. La
mezcla así obtenida se añade gota a gota a la disolución de
10. 31,9 g (0,12 mol) de pentaclorofenol y 9,6 ml de piridina,
en 200 ml de diclorometano, a 10°C. La disolución se agita
durante 30 minutos a temperatura ambiente, el subproducto
precipitado se separa por filtración, se evapora el dicloro-
metano y el residuo se tritura con alcohol anhidro. La fil-
tración del producto cristalino precipitado a partir de la
15. disolución fría proporciona 38,40 g (62%) del compuesto del
enunciado. - - - - -
Punto de fusión = 129° a 132°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado: C = 51,16 H = 2,51 O = 12,40 Cl = 33,90%
20. Hallado : C = 51,43 H = 2,28 O = 12,47 Cl = 34,50%

EJEMPLO 8 : Fenilmalonato de etilpentaclorofenilo

Se disuelven 10,40 g (0,05 mol) de semifenilmalo-
nato de etilo en 50 ml de cloruro de metileno y se añaden 8
ml de cloruro de tionilo y una gota de dimetilformamida, go-
25. ta a gota, a la disolución. La mezcla se agita durante 2 ho-
ras a 45°-50°C. El disolvente y el exceso del cloruro de

- tionilo se separan por destilación y el cloruro de acilo se diluye con 20 ml de diclorometano y después se añade a la disolución de 13,30 g (0,05 mol) de pentaclorofenol y 4 ml (0,05 mol) de piridina en 80 ml de diclorometano. La
5. disolución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 hora. El diclorometano se lava con ácido clorhídrico 2N y agua, se seca y se evapora. El residuo se toma con alcohol anhidro y los cristales precipitados se separan por filtración de la disolución fría. Se obtienen así 14,40 g (63,50%)
10. del compuesto del enunciado. Punto de fusión = 95° a 97°C.

Análisis elemental:

Calculado: C = 44,93 H = 2,42 O = 14,09 Cl = 38,50 %

Hallado : C = 44,62 H = 2,42 O = 13,65 Cl = 37,92 %

EJEMPLO 9 : Fenilmalonato de indanilpentaclorofenilo

15. Se disuelven 14,80 g (0,05 mol) de semifenilmalonato de indanilo en 150 ml de diclorometano y se añaden gota a gota 8 ml de cloruro de tionilo y una gota de dimetilformamida. La disolución se agita a 45-50°C durante 2 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se se
20. paran por destilación, el cloruro de acilo se diluye con 30 ml de diclorometano y la mezcla se añade gota a gota a la disolución de 13,3 g (0,05 mol) de pentaclorofenol y 4 ml de piridina en 100 ml de diclorometano. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El subproducto precipitado se separa por filtración. El diclorometano se agita
25. con ácido clorhídrico 2N y agua, se seca y el disolvente se

evapora. El residuo se tritura con alcohol anhidro. Los cristales precipitados se separan por filtración de la disolución fría. Se obtienen así 16,90 g del compuesto puro del enunciado, que funde a 85-88°C. - - - - -

5. Análisis elemental:

Calculado: C = 53,12 H = 2,77 O = 11,80 Cl = 32,20 %
 Hallado: C = 52,94 H = 2,65 O = 10,95 Cl = 31,80 %

10. EJEMPLO 10 : Siguiendo el proceso descrito en el ejemplo anterior pueden también obtenerse los siguientes semiésteres de pentaclorofenilo: $C_6H_5-CH(COOR^4)COOC_6Cl_5$ - - - - -

R^4		%C	%H	%Cl
fenacilo	calculado	50,73	2,39	32,20
	hallado	50,21	2,11	30,08
p-nitrofenacilo	calculado	46,90	2,05	28,90
	hallado	45,92	1,85	27,80
tricloroetilo	calculado	36,68	1,43	50,36
	hallado	35,98	1,12	49,98

EJEMPLO 11 : Malonato de dipentaclorofenilo

15. Se suspenden 5,0 g (0,05 mol) de ácido malónico en 180 ml de acetona. Se añaden a la suspensión 26 g (0,1 mol) de pentaclorofenol y 9 ml (0,1 mol) de piridina después de lo cual se obtiene una disolución transparente. La disolución se enfría a 0°C, se añaden gota a gota 8,4 ml de oxiclo

ruro de fósforo y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora y después a +10°C durante 1 hora. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con alcohol frío. Se obtienen así 14 g del compuesto del enunciado, como polvo amorfo blanco. Punto de fusión = 170°C a 172°C. - - - - -

Puntas IR: 1800, 1780 (éster), 1360, 1390 (pentaclorofenilo) cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado: C = 30,1 Cl = 58 %
10. Hallado : C = 30,47 Cl = 59,3 %

EJEMPLO 12 : Alilmalonato de dipentaclorofenilo

15. Se suspenden 41,6 g (0,2 mol) de pentacloruro de fósforo en 200 ml de benceno y se añaden 14 g (0,1 mol) de ácido alilmalónico en pequeñas porciones a +10°C. La mezcla se calienta a 50-60°C hasta que acaba la generación de ácido clorhídrico, el disolvente y el oxiclорuro se evaporan al vacío, el cloruro de acilo (15,9 g) se disuelve en 50 ml de tetracloruro de carbono y se añade gota a gota a la disolución de 53 g (0,2 mol) de pentaclorofenol y 16 ml (0,2 mol) de piridina en 500 ml de tetracloruro de carbono. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con tetracloruro de carbono y alcohol. La sustancia amorfa así obtenida se seca. Se obtienen 46,6 g del compuesto del enunciado, que funde a 155-158°C. - - - - -

Las absorciones IR son : 1800 - 1780 (éster), 1340 - 1360
(pentaclorofenol) cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado: C = 34,00 Cl = 55,5 %
5. Hallado : C = 33,85 Cl = 54,95 %

EJEMPLO 13 : Etilmalonato de dipentaclorofenilo

10. Se suspenden 41,6 g (0,2 mol) de pentacloruro de fósforo en 150 ml de benceno y se añaden a pequeñas porciones 12,0 g (0,1 mol) de ácido etilmalónico. La mezcla se agita a 50°C durante 2 horas, el benceno se separa por destilación y el oxiclорuro de fósforo se disuelve en 50 ml de tetracloruro de carbono. Después de ello la disolución resultante se añade gota a gota a la disolución de 53,2 g (0,2 mol) de pentaclorofenol y 16 ml (0,2 mol) de piridina
15. en 150 ml de tetracloruro de carbono. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y el sólido se separa por filtración, se suspende con alcohol en el filtro y se lava con alcohol. Se obtienen 51,0 g (81%) del compuesto del enunciado como polvo amorfo blanco que funde a 148-150°C.-

20. Puntas IR : 1800 (éster), 1780 (éster) cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado: C = 32,7 H = 0,96 Cl = 56,09 %
Hallado : C = 32,1 H = 0,80 Cl = 55,50 %

EJEMPLO 14 : Bencilmalonato de dipentaclorofenilo

Se disuelven 105 g (0,52 mol) de pentacloruro de fósforo en 600 ml de benceno y se añaden 50 g (0,26 mol) de ácido bencilmalónico. La disolución se mantiene a 50°C hasta que termina la generación de ácido clorhídrico, después de lo cual el benceno y el oxiclорuro de fósforo se separan por destilación. El residuo se disuelve en 50 ml de tetracloruro de carbono y se añade gota a gota a la disolución de 133 g (0,5 mol) de pentaclorofenol y 42 ml (0,5 mol) de piridina en 500 ml de tetracloruro de carbono. La sustancia precipitada se separa por filtración y se lava con alcohol. Se obtienen así 80 g (50%) del compuesto del enunciado. - - - - -

Se observa absorción IR a 1800 (éster) cm^{-1} .

15. Análisis elemental:

Calculado:	C = 38,40	H = 1,27	Cl = 51,50 %
Hallado :	C = 39,00	H = 1,30	Cl = 50,90 %

EJEMPLO 15 : Furilmetilmalonato de dipentaclorofenilo

20. Se suspenden 41,6 g (0,2 mol) de pentacloruro de fósforo en 150 ml de benceno y se añaden con refrigeración 18 g (0,1 mol) de ácido furilmetilmalónico. La mezcla se calienta a 50-60°C y se mantiene a esta temperatura hasta que termina la generación de ácido clorhídrico. El benceno y el oxiclорuro de fósforo se separan por destilación, el

25.

- resto de cloruro de acilo se disuelve en 50 ml de tetraclo
ruro de carbono y se añade a la disolución de 52,0 g (0,2
mol) de pentaclorofenol y 18 ml de piridina en 200 ml de
tetracloruro de carbono. El sólido precipitado se separa
5. por filtración y se lava con alcohol. Se observa absorción
de IR a 1790 (éster) cm^{-1} . - - - - -

Análisis elemental:

Calculado:	C = 35,10	Cl = 54,0	%
Hallado :	C = 34,90	Cl = 53,50	%

10. EJEMPLO 16 : Fenilmalonato de fenilpentaclorofenilo

- Se suspenden 25 g (0,1 mol) de semifenilmalonato
de fenilo en 200 ml de benceno y se añaden 20 ml de cloru
ro de tionilo y 4 ó 5 gotas de dimetilformamida. La mezcla
se agita a 50-60°C hasta que la disolución es completa. La
15. disolución se deja a la temperatura anterior durante otra
hora después de lo cual se evapora el disolvente, el resi
duo se toma en 50 ml de tetracloruro de carbono y se añade
gota a gota a la disolución de 26,6 g (0,1 mol) de penta
clorofenol y 8 ml (0,1 mol) de piridina en 300 ml de tetra
20. cloruro de carbono a 25-30°C. El clorhidrato de piridina
precipitado se lava con 2 x 100 ml de ácido clorhídrico N
y entonces con 100 ml de agua. La disolución en tetracloru
ro de carbono se evapora después del secado. El residuo se
tritura con 100 ml de etanol a +5-10°C y después se separa
25. por filtración. Se obtienen 39 g del compuesto del enuncia
do como polvo amorfo blanco. Rendimiento: 75%; punto de fu

sión: 115°C a 118°C. - - - - -

Las absorciones IR son: 1800 (éster), 1760 (éster) cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado: C = 49,5 H = 2,17 Cl = 35,00 %
5. Hallado : C = 49,75 H = 2,36 Cl = 36,00 %

EJEMPLO 17 : Fenilmalonato de 2,4-xilenilpentaclorofenilo

Se disuelven 10 g (0,355 mol) de semifenilmalonato de 2,4-xelilo en 50 ml de tetracloruro de carbono y se añaden gota a gota 9,3 g (0,035 mol) de pentaclorofenol y 7,35 g de DCC en 50 ml de tetracloruro de carbono. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtra. La disolución se evapora y el residuo se tritura con alcohol. Se obtienen así 8 g del compuesto del enunciado. Rendimiento: 50%; punto de fusión: 108°C a 110°C. - - -

15.

Análisis elemental:

Calculado: C = 52,0 H = 2,83 Cl = 33 %
Hallado : C = 51,91 H = 2,90 Cl = 33,54 %

EJEMPLO 18 : Fenilmalonato de 3,4-xilenilpentaclorofenilo

Se suspenden 8,5 g (0,03 mol) de semifenilmalonato de 3,4-xilenilo en 100 ml de benceno y se añaden 4 ó 5 gotas de dimetilformamida y 3,2 ml (0,045 mol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agita durante 2 horas a 45-50°C

20.

- y el cloruro de tionilo y el benceno se separan por destilación bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se diluye con 50 ml de tetracloruro de carbono y se añade gota a gota a la disolución de 7,98 g (0,03 mol) de pentaclorofenol y 2,4 ml (0,03 mol) de piridina en 100 ml de tetracloruro de carbono. El clorhidrato de piridina precipitado se lava con 50 ml de ácido clorhídrico 2N. La disolución se evapora y el residuo se tritura con alcohol frío. Se obtienen así 10 g (67%) del compuesto del enunciado, que funde a 125-128°C. - - - - -

Las absorciones IR son: 1800 (pentaclorofenilo), 1760 (3,4-xilenilo) cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado:	C = 51,00	H = 2,83	Cl = 33 %
15. Hallado:	C = 51,09	H = 2,40	Cl = 34,54 %

EJEMPLO 19 : Fenilmalonato de indanilpentaclorofenilo

- Se disuelven 23,68 g (0,08 mol) de ácido semifenilmalónico indanfílico en 200 ml de benceno, se añaden 8,8 ml (0,12 mol) de cloruro de tionilo y de 6 a 8 gotas de dimetilformamida y la mezcla se agita a 45-50°C durante 2 horas hasta que acaba la generación de ácido clorhídrico gaseoso. El benceno y el exceso de cloruro de tionilo se separan por destilación a alto vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de tetracloruro de carbono y la disolución así obtenida se añade gota a gota a la disolución de 21,28 g

- (0,08 mol) de pentaclorofenol y 150 ml de tetracloruro de carbono en 6,4 ml (0,08 mol) de piridina. La disolución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de ello se descompone con 100 ml de ácido clorhídrico 2N y se
5. lava con 3 x 50 ml de ácido clorhídrico y 1 x 50 ml de disolución de cloruro sódico. Se añade gota a gota el tetracloruro de carbono, se seca y entonces el disolvente se evapora y el residuo se toma con 80 ml de alcohol absoluto. Cuando se enfría la mezcla, el semiéster precipita, se separa por filtración y se lava con una pequeña cantidad de alcohol frío. Se obtienen así 32,5 g (75%) del compuesto del enunciado, que funde a 118-120°C. - - - - -
- 10.

Las absorciones IR son: 1790 (éster de pentaclorofenilo),
1760 (éster de indanilo) cm^{-1} .

15. Análisis elemental:

Calculado: C = 53,1	H = 2,77	Cl = 32,2 %
Hallado : C = 53,45	H = 2,60	Cl = 33,07 %

EJEMPLO 20 : Fenilmalonato de indanilpentaclorofenilo

- Se disuelven 11 g (0,035 mol) de semifenilmalonato de indanilo en 50 ml de tetracloruro de carbono y la disolución de 9,3 g (0,03 mol) de pentaclorofenol y 7,35 g de DCC en 50 ml de tetracloruro de carbono. La disolución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y el DCU precipitado se separa por filtración. La disolución de tetracloruro de carbono se evapora al vacío y el residuo se
- 20.
- 25.

tritadura con alcohol frío y se separa por filtración. Después de secar se obtienen 14 g (74%) del compuesto del enunciado que funde a 118-120°C. - - - - -

5. Las absorciones IR son: 1790 (éster de pentaclorofenilo),
1760 (éster de indanilo) cm^{-1} .

EJEMPLO 21 : Fenilmalonato de beta-naftilpentaclorofenilo

10. Se disuelven 9 g (0,03 mol) de semifenilmalonato de naftilo en 50 ml de tetracloruro de carbono y se añade gota a gota la disolución de 7,85 g (0,03 mol) de pentaclorofenol y 6,4 g (0,03 mol) de DCC en 50 ml de tetracloruro de carbono con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas, el DCU precipitado se separa por filtración y la disolución de tetracloruro de carbono se evapora, el residuo se tritura con alcohol y se obtienen
15. así 12 g (70%) del compuesto del enunciado, que funde a 136-137°C. - - - - -

Las absorciones IR son: 1800 (éster de pentaclorofenilo),
1760 (éster de beta-naftilo) cm^{-1}

EJEMPLO 22 : Fenilmalonato de fenacilpentaclorofenilo

20. Se disuelven 9 g (0,03 mol) de semifenilmalonato de fenacilo en 50 ml de tetracloruro de carbono y se añade gota a gota la disolución de 7,85 g (0,03 mol) de pentaclorofenol y 6,4 g (0,03 mol) de DCC en 50 ml de tetracloruro de carbono, con agitación a temperatura ambiente. La mezcla

se agita durante 2 horas, el DCU resultante se separa por filtración y la disolución de tetracloruro de carbono se evapora. El residuo se tritura con alcohol. Se obtienen así 12 g (70%) del compuesto del enunciado. - - - - -

5. Se observa absorción IR a: 1790 (éster de pentaclorofenilo) cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado:	C = 50,73	H = 2,39	Cl = 32,20 %
Hallado :	C = 50,21	H = 2,11	Cl = 30,08 %

10. EJEMPLO 23 : Por medio del proceso del Ejemplo anterior pueden prepararse los siguientes compuestos de semifenilma-lonato de pentaclorofenilo: - - - - -

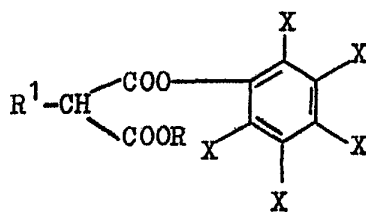
	R'		% C	% H	% Cl
15.	p-nitrofenacilo	calculado	46,90	2,05	28,90
		hallado	45,92	1,85	27,80
	tricloroetilo	calculado	36,68	1,43	50,36
		hallado	35,98	1,12	49,98

20. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de so-beranía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



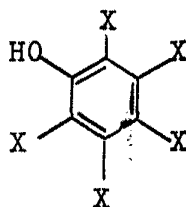
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para producir nuevos ésteres malónicos, de la fórmula general I - - - - -



I

5. caracterizado porque comprende hacer reaccionar derivados de ácido malónico, preferentemente mono- o dihaluros del mismo, con derivados fenol que tienen la fórmula general III



III

o con sus sales, con la condición de que si se utiliza monohaluro como material de partida el otro grupo éster está formado con compuestos que tienen la fórmula general IV - -

HO-R

IV

10. o con sus sales, siendo los substituyente de todas las fórmulas generales los siguientes: - - - - -

R es un alquilo con C₁₋₆ opcionalmente substituido, un anillo aromático opcionalmente substituido, un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo o un sistema de anillo fusionado, - - - - -

5. R¹ significa hidrógeno, un alquilo inferior, un aralquilo opcionalmente substituido con un grupo halo o alquilo, un anillo aromático cicloalifático o heterocíclico substituido, - - - - -

X representa un átomo de halógeno. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar dihaluros que tienen la fórmula general V - - - - -



15. en que R² es un fenilo, tienilo, furilo o piridilo opcionalmente substituido con un grupo halo, nitro, dialquilamino, alcoxi o trifluometilo, e Y representa un átomo de halógeno, como materiales de partida. - - - - -

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar compuestos que tienen la fórmula general V con pentaclorofenilo o con su sal, preferentemente en presencia de un disolvente orgánico, teniendo los substituyentes variables el mismo signi-

ficado que se ha indicado anteriormente. - - - - -

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende hacer reaccionar semiésteres de monohaluro de ácido malónico con pentahalofenol o con una sal del mismo, preferentemente en presencia de un disolvente, teniendo R, R¹ e Y el mismo significado que se ha indicado anteriormente. - - - - -

5.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende hacer reaccionar los semiésteres de ácido fenilmalónico o del ácido fenilmalónico sustituido con un grupo R¹ en presencia de dicitclohexilcarbodiimida con pentahalofenol o una sal del mismo, preferentemente con pentaclorofenol. - - - - -

10.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende utilizar dihaluros de malonilo 3-tienilo, 3-furilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-piridilo, *o*-clorofenilo, *o*-bromofenilo, *p*-clorofenilo, *p*-butoxifenilo, alilo, etilo, furilmetilo o bencilo o semiésteres de monohaluros de malonilo, como materiales de partida. - - - - -

15.

20.

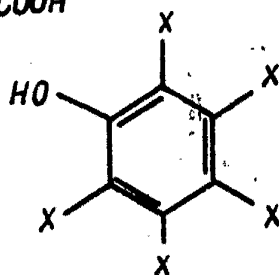
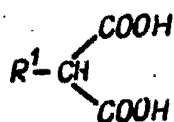
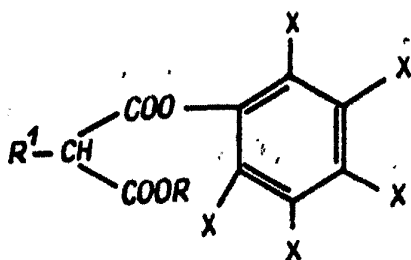
7.- "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS ESTERES MALONICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

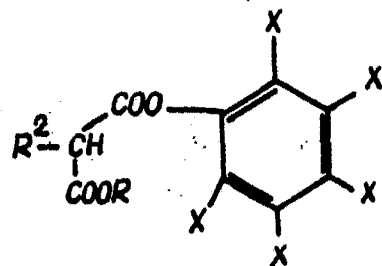
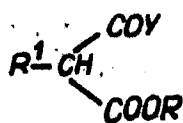
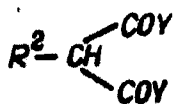
presente memoria que consta de veintisiete hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 16 JUN. 1976
P.A. M. CURELL SUÑOL





(iv)



MADRID 11 JUL 1975

P. A. M. GONZALEZ SUÑER

(vii)
[Handwritten signature]