



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	456890	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	16 MAR. 1977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
77 00678	12 de Enero de 1.977	Francia.-

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(64) TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para preparar un ácido α -tienilacético.-

(71) SOLICITANTE (S)
Producits Chimiques Auxiliaires de Synsthesse (P.C.A.S.).-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
61, rue du Dessous des Berges, 75013 PARIS, Francia.-

(72) INVENTOR (ES)
Yves LE GUEN, Georges THIAULT.-

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
Don Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos tienilglicólicos y de ácidos tienilacéticos (α).

5. Estos productos se utilizan como intermedios de síntesis orgánicas para diferentes productos de tipo farmacéutico.

Es conocido el preparar desde hace largo tiempo los ésteres glicólicos de los derivados tiofénicos. Sin embargo los resultados obtenidos eran bastante mediocres.

10. Se puede citar: Bradley Ber, 19-2.119 (1.886), Steinkopf y Wolfram, Ann, 437,22 (1.824), Blicke y Tsao, Jacs, 66, 1.645 (1944) y mas recientemente las patentes francesas 2.068.425 (1.969), 2.113.760 (1.970) y 2.167.334 (1.972).

15. Conforme a la presente invención, los ésteres glicólicos se preparan condensando un monoéster-monocloruro del ácido oxálico, sobre un derivado tiofénico, preferentemente en el seno de un disolvente del tipo cloruro de metileno, de forma hasta entonces conocida, pero según la presente invención, en presencia de cloruro de titanio $TiCl_4$.

20. Se ha comprobado que el empleo de cloruro de titanio como catalizador aumentaba los rendimientos de forma considerable, y daba de hecho al procedimiento una posibilidad industrial rentable, que permite preparar los ácidos tienilacéticos en condiciones económicas muy favorables.

25. Hasta ahora el ácido tienilacético ha sido preparado en tres operaciones, a saber:

- 1) Clorometilación del tiofeno
- 2) Cianuración del derivado halogenado
- 3) Hidrólisis del nitrilo

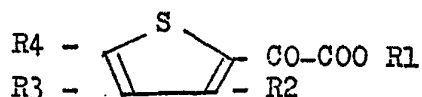
30. Dicho procedimiento se describe entre otros por:

Blicke y Zienty, JACS, 63, 2.945 (1.941), Blicke y Leonard, JAC, 69, 1.934 (1.946).

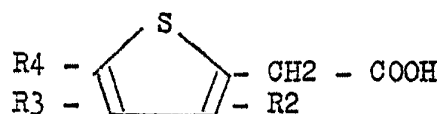
5. Conforme a la presente invención, el ácido tienilacético se prepara a partir de un éster glioxílico por reacción sobre hidrazina y después sobre potasa.

Esta es la razón por la que la presente invención tiene por objeto la preparación por un nuevo método de ésteres de ácidos α -etienilglioxílicos y de ácidos tienil-acéticos.

10. Más particularmente se refiere a los compuestos de fórmula:



15.

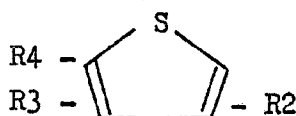


20.

en las que R 1 representa un resto alquilo inferior (de 1 a 5 átomos de carbono);

25. R 2, R 3, R 4, un hidrógeno, un resto alquilo inferior o un halógeno (halógeno únicamente en las fórmulas a)).

30. Los compuestos de fórmulas a) se obtienen condensando un monocloruro-monoéster del ácido oxálico (tal como cloruro de metoxalilo, cloruro de etoxalilo, cloruro de propioxalilo, cloruro de butaxalilo) sobre un derivado tiofénico de fórmula general:



5.

en la que R 2, R 3, R 4 representa un hidrógeno, halógeno, un resto alquilo inferior (de 1 a 5 átomos de carbono) o un radical alquilo inferior y un halógeno.

10.

La condensación se realiza en el seno de un disolvente del tipo cloruro de metileno o dicloro 1 - 2 etano y sobre todo en presencia de cloruro de titanio (Ti Cl 4).

15.

Después de 3 horas de agitación a 20°C, la mezcla reaccional es hidrolizada sobre hielo, decantada, lavada con agua, secada y destilada bajo vacío. Se obtiene un aceite amarillo que, para algunos derivados, cristaliza.

20.

Los compuestos de fórmula b) se obtienen a partir de ésteres glioxílicos anteriores haciéndolos reaccionar sobre hidrazina a 100°C durante 1 hora y después sobre una solución de potasa a reflujo durante 6 horas aproximadamente.

Se aislan después de la acidificación, extracción por un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno y, por último, recristalizados en hexano o heptano.

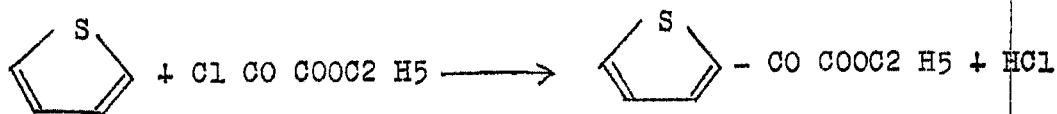
Los rendimientos en ésteres glioxílicos son del orden de 80% y en ácidos tienilacéticos del orden de 85%.

25.

La presente invención se refiere principalmente al ácido tienilacético que se prepara así:

(la invención se describe a continuación de una manera detallada con ayuda de algunos ejemplos que únicamente son dados a título meramente explicativo y en modo alguno limitativo).

Ejemplo 1 : α -tienilglioxilato de etilo



5.

se mezcla bajo agitación 350 cm³ de diclorometano seco y 105 g. de cloruro de titanio (Ti+4). Se vierte rápidamente y a 20°C 69 g. de cloruro de etoxálilo y después se cuele entre 0 y 5°C 42 g. de tiofeno.

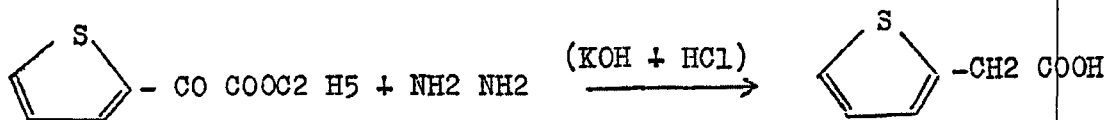
10.

Se agita así durante 4 horas entre 5 y 20°C. La mezcla reaccional es entonces vertida sobre 600 g. de agua fría. La solución inferior orgánica se separa, se lava en agua hasta neutralidad, se seca y se destila en vacío.

15.

Se obtienen 78 g. (85%) de un aceite amarillo que destila a 160-170°C bajo 20 mm/Hg.

Ejemplo 2 : Acido α -tienilacético



20.

En un tricuello de 1 l se introducen 92 g. de tienilglioxilato de etilo y 26 g. de hidrato de hidrazina al 98%; la temperatura asciende de 20 a 70°C y la hidrazona cristaliza en parte. Se calienta durante 1 hora a 90°C en la masa (reflujo). La mezcla reaccional se vuelve homogénea. Se enfría a 80°C y se introducen 86 g. de potasa disuelta en 150 cm³ de agua. Se calienta recogiendo el condensado hasta 98 ± 2°C en vapor.

25.

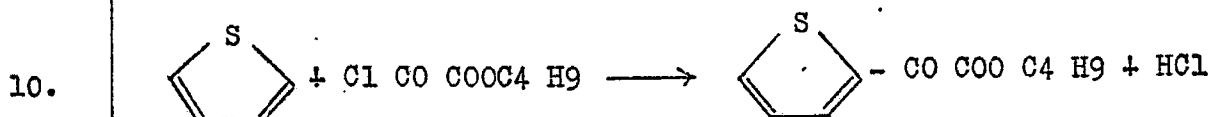
30.

Se mantiene durante 6 horas a reflujo, se enfría a 20°C, se vierten sobre 400 g. de hielo y se acidifica por 150

cm³ de ácido clorídrico concentrado. Se extrae en 3 veces por 100 cm³ de cloruro de metileno, se lava la fase orgánica en 2 veces por 100 cm³ de agua, se seca sobre CaCl₂, se concentra a fondo bajo vacío y se recristaliza en 2 volúmenes de hexano.

5. Se obtiene 63 g. de cristales en pepitas de color crema, PF 60-65°C, con un rendimiento del 88%.

Ejemplo 3 : Δ-tienilglioxilato de butilo



Se condensa en las mismas condiciones que en el ejemplo 1 utilizando el cloruro de butoxalilo Cl CO COO₄H₉ en lugar del cloruro de etoxalilo.

15. Aceite amarillo Eb = 150-160°C bajo 20 mm/Hg - rendimiento 80%.

Ejemplo 4 : Δ-tienilglioxilato de metilo

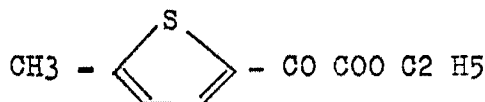
Se condensa en las mismas condiciones el cloruro de metoxalilo.

20. Aceite amarillo Eb = 150-160°C bajo 20 mm/Hg - rendimiento 70%.

Los productos obtenidos en los ejemplos 3 y 4 dan ácido tienilacético operando a continuación como se describe en el ejemplo 2.

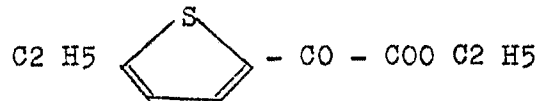
25. Los derivados descritos a continuación se obtienen de una forma idéntica.

Ejemplã 5: Metil-2 tienil-5 glioxilato de etilo



Eb = 162-166°C a 15 mm/Hg - PF = 26°C Rendimiento 67 %

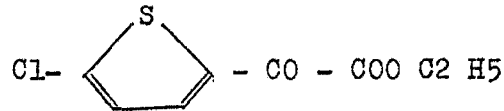
Ejemplo 6 : Etil-2 tienil-5 glioxilato de etilo



5. Eb = 170°C a 15 mm/Hg PF = 28°C Rendimiento 70%

Ejemplo 7

Cloro-2 tienil-5 glioxilato de etilo

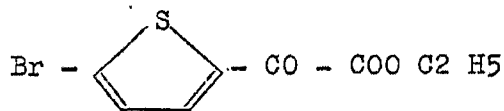


10.

Eb = 165°C a 15 mm/Hg PF = 55°C Rendimiento 65%

Ejemplo 8

Bromo-2 tienil-5 glioxilato de etilo

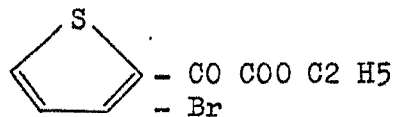


15.

Eb = 155-158°C a 10 mm/Hg PF = 30°C Rendimiento 62 %

Ejemplo 9

Bromo-3 tienil-2 glioxilato de etilo



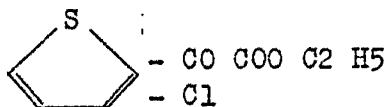
20.

Eb = 185-190°C a 16 mm/Hg PF = 68°C Rendimiento 67 %

25.

Ejemplo 10

Cloro-3 tienil-2 glioxilato de etilo

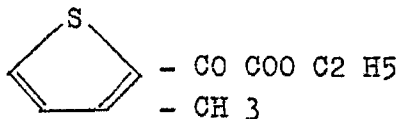


30.

Eb = 165°C a 15 mm/Hg PF = 25°C Rendimiento 70 %

Ejemplo 11

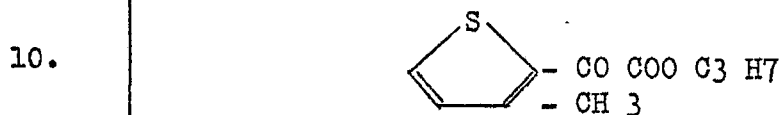
Metil-3 tienil-2 glioxilato de etilo



Eb = 160°C a 15 mm/Hb PF = 38°C Rendimiento 68 %

Ejemplo 12

Metil-3 tienil-2 glioxilato de propilo



Eb = 170-173°C a 15 mm/Hg PF = 48°C Rendimiento 70 %

Ejemplo 13

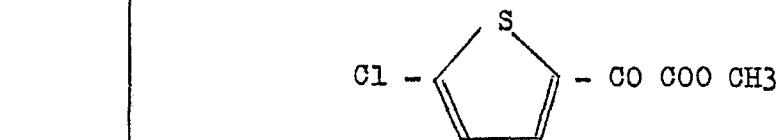
Bromo-3 tienil-2 glioxilato de butilo



Eb = 180-190°C a 5 mm/Hg PF = 75°C Rendimiento 62 %

Ejemplo 14

Cloro-2 tienil-5 glioxilato de metilo

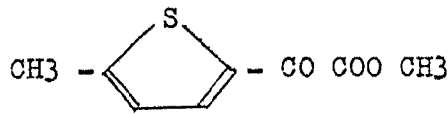


25. Eb = 165°C a 15 mm/Hg Rendimiento 71 %

Ejemplo 15

Metil-2 tienil-5 glioxilato de metilo

5.



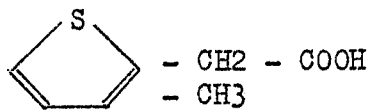
Eb = 162-165°C a 10 mm/Hg

Rendimiento 73 %

Ejemplo 16

Acido metil-3 tienil-2 acético

10.



Eb = 158°C a 15 mm/Hg

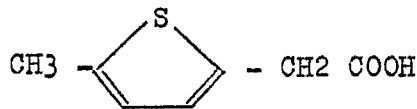
PF = 92-93°C

Rendimiento 82 %

15.

Ejemplo 17

Acido metil-5 tienil-2 acético



20.

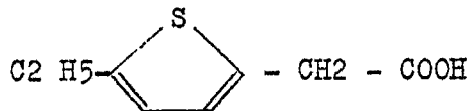
PF = 56°C

Rendimiento 87 %

Ejemplo 18

Acido etil-5 tienil-2 acético

25.



Eb = 165°C a 15 mm/Hg

$n_D^{16} = 1,5340$

Rendimiento 98 %

30.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para preparar un ácido α -tienilacético, caracterizado porque se hace reaccionar un éster glioxílico de fórmula a):



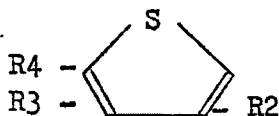
10.

en la que R1 representa un resto alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, R2, R3, R4 un hidrógeno, un resto alquilo inferior o un halógeno, con hidrazina y después con una solución de potasa.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster glioxílico de fórmula a) se obtiene condensando un monocloruro-monoéster del ácido oxálico con un derivado tiofénico de fórmula general:

20.



en la que R2, R3, R4 representan un hidrógeno, un halógeno, un resto alquilo inferior, de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquilo inferior y un halógeno, en el seno de un disolvente del tipo cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, en presencia de cloruro de titanio (Ti Cl4).

25.

30.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la condensación se efectúa durante 3 horas con agitación a 20°C, y después la mezcla reaccional se hidroliza

sobre hielo, se lava con agua, se seca y se destila en vacío.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con hidrazina se efectúa durante 1 hora a 100°C, y después se efectúa la reacción con una solución de potasa a reflujo durante 6 horas aproximadamente; el producto se aísla, después de la acidificación, se extrae con un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, y por último se recristaliza en hexano o heptano.

10. 5.- Procedimiento para preparar un ácido α -tienilacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 16 MAR. 1977

PRODUITS CHIMIQUES AUXILIAIRES DE
SYNTHESE (P.C.A.S.)--

L. GOMEZ ACEBO Y MODA;
p. p. Firmador: L. Gaita Fernández

